

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Pemazyre 4,5 mg comprimidos  
Cada comprimido contiene 4,5 mg de pemigatinib.

Pemazyre 9 mg comprimidos  
Cada comprimido contiene 9 mg de pemigatinib.

Pemazyre 13,5 mg comprimidos  
Cada comprimido contiene 13,5 mg de pemigatinib.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Pemazyre 4,5 mg comprimidos  
Comprimido redondo (5,8 mm), de color blanco a blanquecino, grabado con "T" en una cara y con "4,5" en la otra cara.

Pemazyre 9 mg comprimidos  
Comprimido ovalado (10 × 5 mm), de color blanco a blanquecino, grabado con "T" en una cara y con "9" en la otra cara.

Pemazyre 13,5 mg comprimidos  
Comprimido redondo (8,5 mm), de color blanco a blanquecino, grabado con "T" en una cara y con "13,5" en la otra cara.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Pemazyre en monoterapia está indicado para el tratamiento de adultos con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con fusión o reordenación del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGFR2) que hayan experimentado progresión después de, al menos, una línea anterior de tratamiento sistémico.

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar por parte de un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con cáncer de las vías biliares.

El estado de positividad de la fusión del FGFR2 se debe conocer antes de iniciar el tratamiento con Pemazyre. La evaluación de la positividad de la fusión del FGFR2 en la muestra del tumor se debe realizar con una prueba de diagnóstico apropiada.

#### Posología

La dosis recomendada es de 13,5 mg de pemigatinib una vez al día durante 14 días, seguido de 7 días sin tratamiento.

Si se omite una dosis de pemigatinib durante 4 o más horas o si se producen vómitos después de tomar una dosis, no se debe administrar una dosis adicional y se debe reanudar la administración con la siguiente dosis programada.

El tratamiento debe continuar mientras el paciente no muestre indicios de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

En todos los pacientes, se debe iniciar una dieta baja en fosfatos cuando la concentración sérica de fosfato sea  $> 5,5$  mg/dl y se debe considerar la posibilidad de añadir un tratamiento para la reducción de fosfatos cuando la concentración sea  $> 7$  mg/dl. La dosis del tratamiento para la reducción de fosfatos se debe ajustar hasta que la concentración sérica de fosfato vuelva a ser  $< 7$  mg/dl. La hiperfosfatemia prolongada puede causar la precipitación de cristales de fosfato de calcio, lo que puede provocar hipocalcemia, mineralización de los tejidos blandos, calambres musculares, actividad convulsiva, prolongación del intervalo QT y arritmias (ver sección 4.4).

Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento y la dieta para la reducción de fosfatos durante las pausas del tratamiento con Pemazyre o si la concentración sérica de fosfato desciende por debajo del intervalo normal. La hipofosfatemia grave se puede presentar con confusión, convulsiones, hallazgos neurológicos focales, insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, debilidad muscular, rabdomiólisis y anemia hemolítica (ver sección 4.4).

#### Ajuste de la dosis debido a la interacción farmacológica

##### *Uso concomitante de pemigatinib con inhibidores potentes del CYP3A4*

Durante el tratamiento con pemigatinib, se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4, incluido el zumo de pomelo. Si es necesaria la administración conjunta con un inhibidor potente del CYP3A4, la dosis de los pacientes que toman 13,5 mg de pemigatinib una vez al día se debe reducir a 9 mg una vez al día y la dosis de los pacientes que toman 9 mg de pemigatinib una vez al día se debe reducir a 4,5 mg una vez al día (ver las secciones 4.4 y 4.5).

#### Tratamiento de las toxicidades

Se deben considerar las modificaciones o la interrupción de la dosis para el tratamiento de las toxicidades.

Los niveles de reducción de la dosis de pemigatinib se resumen en la tabla 1.

**Tabla 1: Niveles recomendados de reducción de la dosis de pemigatinib**

Dosis	Niveles de reducción de la dosis	
	Primera	Segunda
13,5 mg por vía oral una vez al día durante 14 días, seguidos de 7 días sin tratamiento	9 mg por vía oral una vez al día durante 14 días, seguidos de 7 días sin tratamiento	4,5 mg por vía oral una vez al día durante 14 días, seguidos de 7 días sin tratamiento

El tratamiento se debe interrumpir de forma permanente si el paciente es incapaz de tolerar 4,5 mg de pemigatinib una vez al día.

Las modificaciones de la dosis para la hiperfosfatemia se proporcionan en la tabla 2.

**Tabla 2: Modificaciones de la dosis para la hiperfosfatemia**

<b>Reacción adversa</b>	<b>Modificación de la dosis de pemigatinib</b>
> 5,5 mg/dl - ≤ 7 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se debe continuar pemigatinib con la dosis actual.</li> </ul>
> 7 mg/dl - ≤ 10 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se debe continuar pemigatinib con la dosis actual, iniciar el tratamiento para la reducción de fosfatos, vigilar el fosfato sérico semanalmente, y ajustar la dosis del tratamiento para la reducción de fosfatos según sea necesario hasta que la concentración vuelva a ser &lt; 7 mg/dl.</li> <li>Se debe suspender pemigatinib si la concentración no vuelve a ser &lt; 7 mg/dl en las 2 semanas siguientes al inicio del tratamiento para la reducción de fosfatos. Se debe reiniciar pemigatinib y el tratamiento para la reducción de fosfatos con la misma dosis cuando la concentración vuelva a ser &lt; 7 mg/dl.</li> <li>Tras la recurrencia de la concentración sérica de fosfatos &gt; 7 mg/dl con el tratamiento para la reducción de fosfatos, se debe reducir 1 nivel de dosis de pemigatinib.</li> </ul>
> 10 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se debe continuar pemigatinib con la dosis actual, iniciar el tratamiento para la reducción de fosfatos, vigilar el fosfato sérico semanalmente, y ajustar la dosis del tratamiento para la reducción de fosfatos según sea necesario hasta que la concentración vuelva a ser &lt; 7 mg/dl.</li> <li>Se debe suspender pemigatinib si la concentración sigue siendo &gt; 10 mg/dl durante 1 semana. Se debe reiniciar pemigatinib y el tratamiento para la reducción de fosfatos con 1 nivel de dosis inferior cuando el fosfato sérico es &lt; 7 mg/dl.</li> <li>Si se da una recurrencia de concentración sérica de fosfatos &gt; 10 mg/dl tras 2 reducciones de dosis, se debe suspender pemigatinib de forma permanente.</li> </ul>

Las modificaciones de dosis para el desprendimiento de retina seroso se proporcionan en la tabla 3.

**Tabla 3: Modificaciones de dosis para el desprendimiento de retina seroso**

<b>Reacción adversa</b>	<b>Modificación de la dosis de pemigatinib</b>
Asintomático	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se debe continuar pemigatinib con la dosis actual. Se debe realizar una supervisión según se describe en la sección 4.4.</li> </ul>
Disminución moderada de la agudeza visual (la mejor agudeza visual corregida es de 20/40 o mejor o ≤ 3 líneas de disminución de la visión desde el inicio); limitación de las actividades instrumentales de la vida diaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se debe suspender pemigatinib hasta la resolución. Si mejora en un examen posterior, se debe reanudar pemigatinib en el siguiente nivel de dosis más bajo.</li> <li>Si se repite, los síntomas persisten o el examen no indica mejoría, se debe considerar la suspensión permanente de pemigatinib, según el estado clínico.</li> </ul>
Disminución considerable de la agudeza visual (la mejor agudeza visual corregida es peor que 20/40 o > 3 líneas de disminución de la visión desde el inicio hasta 20/200); limitación de las actividades de la vida diaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se debe suspender pemigatinib hasta la resolución. Si mejora en un examen posterior, se puede reanudar pemigatinib a una dosis 2 niveles por debajo.</li> <li>Si se repite, los síntomas persisten o el examen no indica mejoría, se debe considerar la suspensión permanente de pemigatinib, según el estado clínico.</li> </ul>

<b>Reacción adversa</b>	<b>Modificación de la dosis de pemigatinib</b>
Agudeza visual inferior a 20/200 en el ojo afectado; limitación de las actividades de la vida diaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se debe suspender pemigatinib hasta la resolución. Si mejora en un examen posterior, se puede reanudar pemigatinib a una dosis 2 niveles por debajo.</li> <li>• Si se repite, los síntomas persisten o el examen no indica mejoría, se debe considerar la suspensión permanente de pemigatinib, según el estado clínico.</li> </ul>

### Poblaciones especiales

#### Pacientes de edad avanzada

La dosis de pemigatinib es la misma en los pacientes de edad avanzada que en los adultos jóvenes (ver sección 5.1).

#### Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada o con enfermedad renal terminal (ERT) en hemodiálisis. Para los pacientes con insuficiencia renal grave, la dosis de los pacientes que toman 13,5 mg de pemigatinib una vez al día se debe reducir a 9 mg una vez al día y la dosis de los pacientes que toman 9 mg de pemigatinib una vez al día se debe reducir a 4,5 mg una vez al día (ver sección 5.2).

#### Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Para los pacientes con insuficiencia hepática grave, la dosis de los pacientes que toman 13,5 mg de pemigatinib una vez al día se debe reducir a 9 mg una vez al día y la dosis de los pacientes que toman 9 mg de pemigatinib una vez al día se debe reducir a 4,5 mg una vez al día (ver sección 5.2).

#### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Pemazyre en pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

Pemazyre se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tomar aproximadamente a la misma hora cada día. Los pacientes no deben machacar, masticar, romper ni disolver los comprimidos. Pemigatinib se puede tomar con o sin alimentos.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Uso concomitante con hierba de San Juan (ver sección 4.5).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Hiperfosfatemia

La hiperfosfatemia es un efecto farmacodinámico que se prevé tras la administración de pemigatinib (ver sección 5.1). La hiperfosfatemia prolongada puede causar la precipitación de cristales de fosfato de calcio, lo que puede provocar hipocalcemia, mineralización de los tejidos blandos, anemia, hiperparatiroidismo secundario, calambres musculares, actividad convulsiva, prolongación del intervalo QT y arritmias (ver sección 4.2). Se ha observado mineralización de los tejidos blandos, incluida la calcificación cutánea, la calcinosis y la calcifilaxis no urémica, con el tratamiento con pemigatinib.

Las recomendaciones para el tratamiento de la hiperfosfatemia incluyen la restricción de los fosfatos en la alimentación, la administración de un tratamiento para la reducción de fosfatos y la modificación de la dosis cuando sea necesario (ver sección 4.2).

El tratamiento para la reducción de fosfatos fue utilizado por el 19 % de los pacientes durante el tratamiento con pemigatinib (ver sección 4.8).

#### Hipofosfatemia

Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento y la dieta para la reducción de fosfatos durante las pausas del tratamiento con pemigatinib o si la concentración sérica de fosfato desciende por debajo del intervalo normal. La hipofosfatemia grave se puede presentar con confusión, convulsiones, hallazgos neurológicos focales, insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, debilidad muscular, rabdomiólisis y anemia hemolítica (ver sección 4.2). Las reacciones de hipofosfatemia fueron  $\geq$  grado 3 en el 14,3 % de los participantes. Ninguno de los acontecimientos fue grave ni conllevó la suspensión o reducción de la dosis. La interrupción de la dosis se produjo en el 1,4 % de los participantes.

En el caso de los pacientes que presentan hiperfosfatemia o hipofosfatemia, se recomienda una supervisión y un seguimiento estrechos adicionales en lo que respecta a la desregulación de la mineralización ósea.

#### Desprendimiento de retina seroso

Pemigatinib puede causar reacciones de desprendimiento de retina seroso, que pueden presentarse con síntomas como visión borrosa, moscas flotantes o fotopsia (ver sección 4.8). Esto puede influir de forma moderada en la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver sección 4.7).

El examen oftalmológico, incluida la tomografía de coherencia óptica (TCO), debe realizarse antes de iniciar el tratamiento y cada dos meses durante los primeros seis meses de tratamiento, cada tres meses después, y con carácter urgente en cualquier momento en caso de síntomas visuales. Para las reacciones de desprendimiento de retina seroso, deben seguirse las directrices de modificación de la dosis (ver sección 4.2).

Durante la realización del estudio clínico no hubo una supervisión periódica, incluida la TCO, para detectar un desprendimiento de retina seroso asintomático; por lo tanto, se desconoce la incidencia de desprendimiento de retina seroso asintomático con pemigatinib.

Debe prestarse especial atención a los pacientes que padecen trastornos oculares de importancia clínica como los trastornos de la retina incluidos, entre otros, la retinopatía serosa central, la degeneración macular/de la retina, la retinopatía diabética y el desprendimiento de retina anterior.

#### Ojo seco

Pemigatinib puede causar ojo seco (ver sección 4.8). Los pacientes deben usar emolientes oculares para prevenir o tratar el ojo seco, según sea necesario.

#### Toxicidad embriofetal

Teniendo en cuenta el mecanismo de acción y los resultados de un estudio de reproducción animal (ver sección 5.3), pemigatinib puede dañar al feto cuando se administra a una mujer embarazada. Hay que informar a las mujeres embarazadas del posible riesgo para el feto. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen un anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con pemigatinib y durante 1 semana después de la última dosis.

Se debe aconsejar a los pacientes de sexo masculino con pareja de sexo femenino en edad fértil que utilicen un anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con pemigatinib y durante, al menos, 1 semana después de la última dosis (ver sección 4.6).

#### Creatinina en sangre elevada

Pemigatinib puede aumentar la creatinina sérica al disminuir la secreción tubular renal de creatinina; esto puede ocurrir debido a la inhibición de los transportadores renales OCT2 y MATE1 y puede no afectar la función glomerular. En el primer ciclo, la creatinina sérica aumentó (aumento medio de 0,2 mg/dl) y alcanzó un estado estable el día 8, para luego disminuir durante los 7 días sin tratamiento (ver sección 4.8). Se debe considerar la posibilidad de utilizar otros marcadores de la función renal si se observan elevaciones persistentes de la creatinina sérica.

#### Combinación con inhibidores de la bomba de protones

Debe evitarse el uso concomitante de pemigatinib con inhibidores de la bomba de protones (ver sección 4.5).

#### Combinación con inhibidores potentes del CYP3A4

El uso concomitante de pemigatinib con inhibidores potentes del CYP3A4 requiere el ajuste de la dosis (ver las secciones 4.2 y 4.5). Se debe advertir a los pacientes que eviten comer pomelo o beber zumo de pomelo mientras estén tomando pemigatinib.

#### Combinación con inductores potentes o moderados del CYP3A4

No se recomienda el uso concomitante de pemigatinib con inductores potentes o moderados del CYP3A4 (ver sección 4.5).

#### Metástasis en el SNC

Dado que en el estudio no se permitieron metástasis cerebrales o del SNC no tratadas o en progreso, no se ha evaluado la eficacia en esta población y no se pueden hacer recomendaciones de dosis; sin embargo, se espera que la penetración de pemigatinib en la barrera hematoencefálica sea baja (ver sección 5.3).

#### Anticoncepción

Teniendo en cuenta los resultados de un estudio en animales y su mecanismo de acción, Pemazyre puede dañar al feto cuando se administra a una mujer embarazada. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que están siendo tratadas con Pemazyre que no se queden embarazadas y a los hombres que están siendo tratados con Pemazyre que no engendren un hijo durante el tratamiento. Las mujeres en edad fértil y los hombres con parejas de sexo femenino en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Pemazyre y durante 1 semana después de la finalización del tratamiento (ver sección 4.6).

#### Prueba de embarazo

Se debe realizar una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento para excluir el embarazo.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Efectos de otros medicamentos sobre pemigatinib

##### *Inhibidores potentes del CYP3A4*

Un inhibidor potente del CYP3A4 (itraconazol 200 mg una vez al día) aumentó la media geométrica del AUC de pemigatinib en un 88 % (un IC del 90 % del 75 %, 103 %), lo cual puede aumentar la incidencia y la gravedad de las reacciones adversas con pemigatinib. Los pacientes que toman 13,5 mg de pemigatinib una vez al día deben reducir la dosis a 9 mg una vez al día y los pacientes que toman 9 mg de pemigatinib una vez al día deben reducir la dosis a 4,5 mg una vez al día (ver sección 4.2).

##### *Inductores del CYP3A4*

Un inductor potente del CYP3A4 (rifampicina 600 mg una vez al día) disminuyó la media geométrica del AUC de pemigatinib en un 85 % (IC del 90 % del 84 %, 86 %), lo cual puede disminuir la eficacia de pemigatinib. Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifampicina) durante el tratamiento con pemigatinib (ver sección 4.4). El uso concomitante de pemigatinib con hierba de San Juan está contraindicado (ver sección 4.3). Si es necesario, deben utilizarse otros inductores enzimáticos (p. ej., efavirenz) bajo estricta vigilancia.

##### *Inhibidores de la bomba de protones*

Los cocientes de las medias geométricas de pemigatinib (IC del 90 %) para la  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC fueron del 65,3 % (54,7; 78,0) y el 92,1 % (88,6; 95,8), respectivamente, cuando se administraron conjuntamente en sujetos sanos con esomeprazol (un inhibidor de la bomba de protones) en relación

con pemigatinib en monoterapia. La administración conjunta de un inhibidor de la bomba de protones (esomeprazol) no produjo un cambio clínicamente importante en la exposición a pemigatinib. Sin embargo, en más de un tercio de los pacientes a los que se les administraron IBP se observó una reducción significativa de la exposición a pemigatinib. Deben evitarse los IBP en pacientes que reciben pemigatinib (ver sección 4.4).

#### Antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>

La administración conjunta de ranitidina no produjo un cambio clínicamente importante en la exposición a pemigatinib.

#### Efectos de pemigatinib sobre otros medicamentos

##### Efecto de pemigatinib sobre los sustratos del CYP2B6

Los estudios *in vitro* indican que pemigatinib induce el CYP2B6. La administración conjunta de pemigatinib con sustratos del CYP2B6 (p. ej., ciclofosfamida, ifosfamida, metadona, efavirenz) puede disminuir su exposición. Se recomienda una estricta vigilancia clínica cuando se administre pemigatinib con estos medicamentos o con cualquier sustrato del CYP2B6 que tenga un índice terapéutico estrecho.

##### Efecto de pemigatinib sobre los sustratos de la gp-P

*In vitro*, pemigatinib es un inhibidor de la gp-P. La administración conjunta de pemigatinib con sustratos de la gp-P (p. ej., digoxina, dabigatrán, colchicina) puede aumentar su exposición y, por consiguiente, su toxicidad. La administración de pemigatinib debe separarse al menos 6 horas antes o después de la administración de sustratos de la gp-P con un índice terapéutico estrecho.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Anticoncepción en hombres y mujeres/mujeres en edad fértil

Teniendo en cuenta los resultados de un estudio en animales y su mecanismo de acción, pemigatinib puede dañar al feto cuando se administra a una mujer embarazada. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que están siendo tratadas con pemigatinib que no se queden embarazadas y a los hombres que están siendo tratados con pemigatinib que no engendren un hijo durante el tratamiento. Las mujeres en edad fértil y los hombres con parejas de sexo femenino en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con pemigatinib y durante 1 semana después de la finalización del tratamiento. Dado que no se ha investigado el efecto de pemigatinib sobre el metabolismo y la eficacia de los anticonceptivos, se deben aplicar métodos de barrera como segunda forma de anticoncepción, para evitar el embarazo.

#### Embarazo

No hay datos relativos al uso de pemigatinib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Teniendo en cuenta los datos de los animales y la farmacología de pemigatinib, Pemazyre no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que el estado clínico de la mujer requiera un tratamiento con pemigatinib. Se debe realizar una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento para excluir el embarazo.

#### Lactancia

Se desconoce si pemigatinib o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Pemazyre y durante 1 semana después de finalizar el tratamiento.

#### Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de pemigatinib sobre la fertilidad humana. No se han realizado estudios de fertilidad en animales con pemigatinib (ver sección 5.3). Teniendo en cuenta la farmacología de pemigatinib, no puede excluirse el efecto negativo sobre la fertilidad masculina y femenina.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Pemigatinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Reacciones adversas como la fatiga y los trastornos visuales se han asociado a pemigatinib. Por lo tanto, se debe recomendar precaución al conducir o utilizar máquinas (ver sección 4.4).

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes fueron hiperfosfatemia (60,5 %), alopecia (49,7 %), diarrea (47,6 %), toxicidad de las uñas (44,9 %), fatiga (43,5 %), náuseas (41,5 %), estomatitis (38,1 %), estreñimiento (36,7 %), disgeusia (36,1 %), sequedad de boca (34,0 %), artralgia (29,9 %), ojo seco (27,9 %), hipofosfatemia (23,8 %), sequedad de piel (21,8 %) y síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar (16,3 %).

Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron hiponatremia (2,0 %) y aumento de la creatinina en sangre (1,4 %). Ninguna reacción adversa grave dio lugar a la reducción de la dosis de pemigatinib. Una reacción adversa grave de hiponatremia (0,7 %) provocó la interrupción de la dosis. Una reacción adversa grave de aumento de la creatinina en sangre (0,7 %) provocó la suspensión de la dosis.

Las reacciones adversas graves de trastornos oculares fueron desprendimiento de retina (0,7 %), neuropatía óptica isquémica no arterítica (0,7 %) y oclusión de la arteria retiniana (0,7 %).

##### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan en la tabla 4. Las categorías de frecuencia son muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) y poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada categoría de frecuencia.

**Tabla 4: Reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos**

Clasificación por órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hiponatremia, hiperfosfatemia <sup>a</sup> , hipofosfatemia <sup>b</sup>
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Disgeusia
Trastornos oculares	Muy frecuentes	Ojo seco
	Frecuentes	Desprendimiento de retina seroso <sup>c</sup> , queratitis punteada, visión borrosa, triquiasis
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas, estomatitis, diarrea, estreñimiento, sequedad de boca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, toxicidad de las uñas <sup>d</sup> , alopecia, sequedad de la piel
	Frecuentes	Crecimiento capilar anormal
	Poco frecuentes	Calcificación cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Creatinina en sangre elevada

<sup>a</sup> Incluye la hiperfosfatemia y el aumento del fósforo en sangre. Consulte a continuación "*Hiperfosfatemia*"

<sup>b</sup> Incluye la hipofosfatemia y la disminución del fósforo en sangre

<sup>c</sup> Incluye el desprendimiento de retina seroso, el desprendimiento de retina, el desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, el engrosamiento de la retina, el líquido subretiniano, los pliegues coriorretinianos, la cicatriz coriorretiniana y la maculopatía. Consulte a continuación "*Desprendimiento de retina seroso*".

<sup>d</sup> Incluye la toxicidad de las uñas, los trastornos de las uñas, la decoloración de las uñas, la distrofia de las uñas, la hipertrofia de las uñas, las estrías de las uñas, la infección de las uñas, la onicocalgia, la onicoclasia, la onicolisis, la onicomadesis, la onicomiosis y la paroniquia

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Hiperfosfatemia*

La hiperfosfatemia se notificó en el 60,5 % de todos los pacientes tratados con pemigatinib. El 27,2 % y el 0,7 % de los pacientes experimentaron hiperfosfatemia por encima de 7 mg/dl y 10 mg/dl, respectivamente. La hiperfosfatemia normalmente se desarrolla durante los primeros 15 días.

Ninguna de las reacciones fue de intensidad  $\geq$  grado 3, grave o provocó la suspensión de pemigatinib. La interrupción de la dosis se produjo en el 1,4 % de los pacientes y la reducción, en el 0,7 % de los pacientes. Estos resultados sugieren que la restricción de los fosfatos en la alimentación y/o la administración de un tratamiento reductor de fosfatos junto con 1 semana sin dosis fueron estrategias eficaces para controlar este efecto dirigido de pemigatinib.

Las recomendaciones para el tratamiento de la hiperfosfatemia se proporcionan en las secciones 4.2 y 4.4.

##### *Desprendimiento de retina seroso*

El desprendimiento de retina seroso se produjo en el 4,8 % de todos los pacientes tratados con pemigatinib. Las reacciones generalmente fueron de intensidad de grado 1 o 2 (4,1 %); las reacciones  $\geq$  grado 3 y graves incluyeron desprendimiento de retina en 1 paciente (0,7 %). Dos de las reacciones adversas de desprendimiento de retina (0,7 %) y desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (0,7 %) provocaron la interrupción de la dosis. Ninguna de las reacciones provocó la reducción o la suspensión de la dosis.

Las recomendaciones para el tratamiento del desprendimiento de retina seroso se proporcionan en las secciones 4.2 y 4.4.

## Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

### **4.9 Sobredosis**

No existe información acerca de la sobredosis de pemigatinib.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: fármacos antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa, código ATC: L01EN02

Pemigatinib es un inhibidor de la quinasa del FGFR1, 2 y 3 que inhibe la fosforilación y la señalización del FGFR y disminuye la viabilidad celular en las células que expresan alteraciones genéticas del FGFR, como mutaciones puntuales, amplificaciones y fusiones o reordenaciones. Las fusiones/reordenaciones del FGFR2 son fuertes impulsoras oncogénicas y la alteración más frecuente del FGFR, que se produce, casi exclusivamente, entre el 10 % y el 16 % del colangiocarcinoma (CCA) intrahepático.

#### Efectos farmacodinámicos

##### Fosfato sérico

Pemigatinib aumentó la concentración sérica de fosfatos como consecuencia de la inhibición de FGFR. En los estudios clínicos sobre pemigatinib se permitió el tratamiento reductor de fosfatos y las modificaciones de la dosis para controlar la hiperfosfatemia (ver las secciones 4.2, 4.4 y 4.8).

##### Estudios clínicos

FIGHT-202 fue un estudio multicéntrico, abierto, de un solo grupo para evaluar la eficacia y seguridad de Pemazyre en pacientes previamente tratados con colangiocarcinoma localmente avanzado/metastásico o irreseccable quirúrgicamente. La población de eficacia consiste en 108 pacientes (107 pacientes con enfermedad intrahepática) que habían experimentado progresión después de, por lo menos, 1 tratamiento previo y que presentaban fusión o reordenación de FGFR2, según lo determinado por la prueba realizada en un laboratorio central.

Los pacientes recibieron Pemazyre en ciclos de 21 días, que consistían en 13,5 mg una vez al día por vía oral durante 14 días, seguidos de 7 días sin tratamiento. Pemazyre se administró hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Las variables primarias de la eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de la respuesta (DdR), determinadas por un comité de revisión independiente (CRI) según RECIST v1.1.

La mediana de edad fue de 55,5 años (intervalo: de 26 a 77 años), el 23,1 % era  $\geq 65$  años, el 61,1 % era de sexo femenino, y el 73,1 % era de raza blanca. La mayoría (95,4 %) de los pacientes presentaba un estado funcional inicial del Eastern Cooperative Oncology Group (Grupo de Oncología Cooperativa del Este; ECOG) de 0 (42,6 %) o 1 (52,8 %). Todos los pacientes habían recibido al menos 1 línea previa de tratamiento sistémico, el 27,8 % había recibido 2 líneas previas de tratamiento, y el 12,0 % había recibido 3 o más líneas previas de tratamiento. El 96 % de los pacientes había recibido tratamiento previo con un derivado del platino, incluido el 78 % con gemcitabina/cisplatino.

Los resultados de la eficacia se resumen en la tabla 5.

La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 2,69 meses (intervalo: entre 0,7 y 16,6 meses).

**Tabla 5: Resultados de eficacia**

	<b>Cohorte A (fusión o reordenación de FGFR2) Población evaluable para la eficacia (N = 108)</b>
TRO (IC del 95 %)	37,0 % (27,94; 46,86)
Respuesta completa (N)	2,8 % (3)
Respuesta parcial (N)	34,3 % (37)
Mediana de duración de la respuesta (meses) (IC del 95 %) <sup>a</sup>	9,13 (6,01; 14,49)
Estimaciones de Kaplan-Meier de la duración de la respuesta (IC del 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)

TRO- RC + RP

IC = intervalo de confianza

Nota: Los datos son del CRI según los criterios RECIST v1.1, y las respuestas completas y parciales se han confirmado.

<sup>a</sup>El IC del 95 % se calculó mediante el método de Brookmeyer y Crowley.

#### Pacientes de edad avanzada

En el estudio clínico de pemigatinib, el 23,1 % de los pacientes tenía 65 años o más, y el 4,6 % de los pacientes tenía 75 años o más. No se detectó ninguna diferencia en la respuesta de eficacia entre estos pacientes y los pacientes < 65 años de edad.

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Pemazyre en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento del colangiocarcinoma (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Pemigatinib presenta una farmacocinética lineal en el intervalo de dosis de 1 a 20 mg. Tras la administración oral de Pemazyre 13,5 mg una vez al día, el estado de equilibrio se alcanzó a los 4 días con un cociente de acumulación de la media geométrica de 1,6. La media geométrica del AUC<sub>0-24h</sub> en estado de equilibrio fue de 2620 nM·h (CV del 54 %) y la C<sub>máx</sub> fue de 236 nM (CV del 56 %) para 13,5 mg una vez al día.

#### Absorción

La mediana de tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima (t<sub>máx</sub>) fue de 1 a 2 horas. No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de pemigatinib tras la administración de una comida con alto contenido en grasas y calorías (de 800 a 1000 calorías con aproximadamente el 50 % del contenido calórico total de la comida proveniente de grasas) en pacientes con cáncer.

### Distribución

Pemigatinib está unido en un 90,6 % a las proteínas del plasma humano, especialmente a la albúmina. El volumen de distribución aparente estimado fue de 235 l (60,8 %) en pacientes con cáncer.

### Biotransformación

Pemigatinib se metaboliza principalmente mediante el CYP3A4 *in vitro*. Tras la administración oral de una dosis única de pemigatinib radiomarcado de 13,5 mg, pemigatinib inalterado fue la principal fracción relacionada con el fármaco en el plasma, y no se observaron metabolitos > 10 % de la radiactividad circulante total.

### Eliminación

Tras la administración oral de pemigatinib 13,5 mg una vez al día en pacientes con cáncer, la media geométrica de la semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) fue de 15,4 horas (CV del 51,6 %) y la media geométrica del aclaramiento aparente (CL/F) fue de 10,6 l/h (CV del 54 %).

### Excreción

Tras una única dosis oral de pemigatinib radiomarcado, el 82,4 % de la dosis se recuperó en las heces (el 1,4 % inalterado) y el 12,6 % en la orina (el 1 % inalterado).

### Insuficiencia renal

El efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de pemigatinib se evaluó en un estudio de la insuficiencia renal en sujetos con función renal normal (VFG  $\geq$  90 ml/min), insuficiencia renal grave (VFG < 30 ml/min y no en hemodiálisis) y enfermedad renal terminal (ERT) (VFG < 30 ml/min y en hemodiálisis). En los sujetos con insuficiencia renal grave, los cocientes de la media geométrica (IC del 90 %) en comparación con los controles normales fueron del 64,6 % (44,1 %, 94,4 %) para la  $C_{m\acute{a}x}$  y del 159 % (95,4 %, 264 %) para el  $AUC_{0-\infty}$ . En los sujetos con ERT antes de la hemodiálisis, los cocientes de la media geométrica (IC del 90 %) fueron del 77,5 % (51,2 %, 118 %) para la  $C_{m\acute{a}x}$  y del 76,8 % (54,0 %, 109 %) para el  $AUC_{0-\infty}$ . Además, en participantes con ERT después de la hemodiálisis, los cocientes de la media geométrica (IC del 90 %) fueron del 90,0 % (59,3 %, 137 %) para la  $C_{m\acute{a}x}$  y del 91,3 % (64,1 %, 130 %) para el  $AUC_{0-\infty}$ . Teniendo en cuenta estos resultados, la dosis de pemigatinib debe reducirse en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.2).

### Insuficiencia hepática

El efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de pemigatinib se evaluó en un estudio de insuficiencia hepática en pacientes con función hepática normal, insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) y grave (Child-Pugh clase C). En los sujetos con insuficiencia hepática moderada, los cocientes de la media geométrica (IC del 90 %), en comparación con los controles normales, fueron del 96,7 % (59,4 %, 157 %) para la  $C_{m\acute{a}x}$  y del 146 % (100 %, 212 %) para el  $AUC_{0-\infty}$ . En pacientes con insuficiencia hepática grave, el CMG (IC del 90 %) fue del 94,2 % (68,9 %, 129 %) para la  $C_{m\acute{a}x}$  y del 174 % (116 %, 261 %) para el  $AUC_{0-\infty}$ . Teniendo en cuenta estos resultados, no se recomienda ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada. Sin embargo, la dosis de pemigatinib debe reducirse en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).

### Interacciones

#### Sustratos del CYP

Pemigatinib, a concentraciones clínicamente relevantes, no es un inhibidor del CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4 o un inductor del CYP1A2 y CYP3A4.

#### Transportadores

Pemigatinib es un sustrato de gp-P y de BCRP. No se espera que los inhibidores de gp-P o de BCRP afecten a la exposición a pemigatinib en concentraciones clínicamente relevantes.

*In vitro*, pemigatinib es un inhibidor de OATP1B3, OCT2 y MATE1. La inhibición de OCT2 puede aumentar la creatinina sérica.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

#### Toxicidad sistémica

Los hallazgos más destacados tras la administración de dosis repetidas de pemigatinib tanto en ratas como en primates se atribuyeron a la farmacología prevista de pemigatinib (inhibición de FGFR1, FGFR2 y FGFR3), incluida la hiperfosfatemia, la displasia fisaria y la mineralización de los tejidos blandos; algunos de estos hallazgos se observaron a exposiciones (AUC) inferiores a las terapéuticas. Se observó mineralización en diversos tejidos como los riñones, el estómago, las arterias, los ovarios (solo en las primates) y los ojos (córnea, solo en las ratas). La mineralización de los tejidos blandos no fue reversible, mientras que los hallazgos fisarios y del cartílago sí lo fueron. Además, se observaron cambios en la médula ósea (ratas) y lesiones renales.

#### Genotoxicidad

Pemigatinib no fue mutagénico en un ensayo de mutagenicidad bacteriana, ni clastogénico en un ensayo de aberración cromosómica *in vitro*, y no tuvo como consecuencia la inducción de micronúcleos en la médula ósea en un ensayo de micronúcleos *in vitro* en ratas.

#### Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con pemigatinib.

#### Alteración de la fertilidad

No se han realizado estudios específicos en animales con pemigatinib para evaluar los efectos de pemigatinib sobre la fertilidad. En los estudios de toxicidad por dosis repetidas, la administración oral de pemigatinib no produjo ningún efecto adverso relacionado con la dosis en los órganos reproductores masculinos y femeninos.

#### Toxicidad para el desarrollo

En ratas, la administración de pemigatinib a una dosis de  $\geq 0,3$  mg /kg/día durante el periodo de organogénesis dio lugar a un 100 % de pérdida después de la implantación. Con 0,1 mg/kg/día, se observó un aumento de las malformaciones esqueléticas fetales y de las variaciones de los principales vasos sanguíneos, una reducción de la osificación y una disminución del peso corporal del feto. La exposición a esa dosis es aproximadamente el 20 % de la exposición clínica a la dosis humana máxima recomendada de 13,5 mg según el AUC.

#### Farmacología de la seguridad

*In vitro*, pemigatinib mostró una CI50 para la inhibición de hERG  $> 8 \mu\text{M}$  (la concentración más alta posible según la solubilidad), es decir,  $> 360$  veces más alta que la  $C_{\text{máx}}$  libre en estado de equilibrio clínico con la dosis de 13,5 mg. *In vivo*, no hubo hallazgos desfavorables en las evaluaciones de la farmacología de la seguridad de pemigatinib, incluidos los estudios *in vivo* de la función del aparato respiratorio y del sistema nervioso central en ratas y el estudio cardiovascular en primates.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina (E-460)  
Glicolato sódico de almidón (tipo A)  
Estearato de magnesio (E-572)

### 6.2 Incompatibilidades

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

4 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blíster de PVC/Al que contiene 14 comprimidos. Caja de cartón que contiene 14 o 28 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial para su eliminación.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 26/marzo/2021

Fecha de la última renovación: 23/febrero/2023

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

## **A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

### Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

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

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14-a del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

<b>Descripción</b>	<b>Fecha límite</b>
Para confirmar la eficacia y la seguridad de Pemazyre en adultos con colangiocarcinoma localmente avanzado o metastásico con fusión o reordenación del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGFR2) que hayan experimentado progresión después de, al menos, una línea anterior de tratamiento sistémico, el TAC deberá enviar los resultados finales del estudio FIGHT-302 (INCB 54828-302), un estudio de fase III que compara la eficacia y la seguridad de pemigatinib vs gemcitabina y quimioterapia con cisplatino en adultos con colangiocarcinoma irreseccable o metastásico con reordenación de FGFR2.	Diciembre 2026

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA EXTERIOR PARA BLÍSTERES**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Pemazyre 4,5 mg comprimidos  
pemigatinib

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 4,5 mg de pemigatinib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 comprimidos  
28 comprimidos

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Pemazyre 4,5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS**

**BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Pemazyre 4,5 mg comprimidos  
pemigatinib

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Incyte Biosciences Distribution B.V. (como logo de Incyte)

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

Lun  
Mar  
Mie  
Jue  
Vie  
Sab  
Dom

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA EXTERIOR PARA BLÍSTERES**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Pemazyre 9 mg comprimidos  
pemigatinib

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 9 mg de pemigatinib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 comprimidos  
28 comprimidos

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Pemazyre 9 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS**

**BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Pemazyre 9 mg comprimidos  
pemigatinib

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Incyte Biosciences Distribution B.V. (como logo de Incyte)

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

Lun  
Mar  
Mie  
Jue  
Vie  
Sab  
Dom

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA EXTERIOR PARA BLÍSTERES**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Pemazyre 13,5 mg comprimidos  
pemigatinib

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 13,5 mg de pemigatinib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 comprimidos  
28 comprimidos

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Pemazyre 13,5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS**

**BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Pemazyre 13,5 mg comprimidos  
pemigatinib

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Incyte Biosciences Distribution B.V. (como logo de Incyte)

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

Lun  
Mar  
Mie  
Jue  
Vie  
Sab  
Dom

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el paciente

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

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### Contenido del prospecto

1. Qué es Pemazyre y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Pemazyre
3. Cómo tomar Pemazyre
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Pemazyre
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Pemazyre y para qué se utiliza

Pemazyre contiene el principio activo pemigatinib, que pertenece a un grupo de medicamentos contra el cáncer llamados inhibidores de la tirosina quinasa. Bloquea la acción de las proteínas de la célula llamadas receptores del factor de crecimiento de los fibroblastos tipos 1, 2 y 3 (FGFR1, FGFR2 y FGFR3), que ayudan a regular el crecimiento de la célula. Las células cancerosas pueden tener una forma anómala de esta proteína. Mediante el bloqueo del FGFR, pemigatinib puede evitar el crecimiento de las células cancerosas.

Pemazyre se utiliza:

- para tratar a adultos con cáncer de las vías biliares (también conocido como colangiocarcinoma), cuyas células cancerosas tiene una forma anómala de la proteína de FGFR2;
- cuando el cáncer se ha diseminado a otras partes del cuerpo o no puede eliminarse mediante cirugía, y
- cuando el tratamiento con otros medicamentos ya no está funcionando.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Pemazyre

**No tome Pemazyre si:**

- es alérgico a pemigatinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- está tomando hierba de San Juan, un medicamento para tratar la depresión.

## Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Pemazyre si:

- le han comunicado que tiene un aumento o una disminución de un mineral en la sangre llamado fósforo.
- tiene problemas de visión u oculares.
- tiene una función hepática extremadamente reducida. Puede ser necesario ajustarle el tratamiento.
- tiene una función renal extremadamente reducida. Puede ser necesario ajustarle el tratamiento.
- las células cancerosas se han extendido al cerebro o a la médula espinal.

Se recomienda realizar exploraciones oculares:

- antes de iniciar el tratamiento con Pemazyre.
- cada 2 meses durante los primeros 6 meses de tratamiento.
- cada 3 meses a partir de entonces o inmediatamente si aparece algún síntoma visual, como destellos de luz, trastornos visuales o manchas oscuras.

Informe a su médico inmediatamente si su visión presenta algún síntoma.

También debe utilizar gotas o geles oftálmicos lubricantes o hidratantes para ayudar a prevenir o tratar el ojo seco.

Pemazyre puede dañar al feto. Se debe utilizar un anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y, por lo menos, 1 semana después de la última dosis de Pemazyre en las mujeres en edad fértil y en los hombres con parejas de sexo femenino en edad fértil.

## Niños y adolescentes

Pemazyre no debe administrarse a niños o adolescentes menores de 18 años. No se sabe si es seguro y eficaz en este grupo de edad.

## Otros medicamentos y Pemazyre

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

En particular, debe informar a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos para que el médico pueda decidir si es necesario cambiar su tratamiento:

- **hierba de San Juan:** un medicamento para tratar la depresión. **No debe** tomar hierba de San Juan durante el tratamiento con Pemazyre.
- medicamentos con nombres de principios activos que terminan con “**prazol**”: se utilizan para reducir la liberación de ácido estomacal. Evite el uso de estos medicamentos durante el tratamiento con Pemazyre.
- **itraconazol:** un medicamento para tratar infecciones fúngicas.
- **rifampicina:** un medicamento para tratar la tuberculosis y otras infecciones.
- **carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona:** medicamentos para tratar la epilepsia.
- **efavirenz:** un medicamento para tratar la infección por el VIH.
- **ciclofosfamida, ifosfamida:** otros medicamentos para tratar el cáncer.
- **metadona:** un medicamento para tratar el dolor intenso o para controlar la adicción.
- **digoxina:** un medicamento para tratar cardiopatías.
- **dabigatrán:** un medicamento para prevenir la formación de coágulos de sangre.
- **colchicina:** un medicamento para tratar los ataques de gota.

## Toma de Pemazyre con alimentos y bebidas

Evite comer pomelo o beber zumo de pomelo mientras esté tomando este medicamento.

## Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

- **Embarazo**  
Pemazyre puede dañar al feto y no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que se lo indique el médico. Debe realizarse una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento.
- **Consejos sobre métodos anticonceptivos para hombres y mujeres**  
Las mujeres tratadas con Pemazyre no deben quedarse embarazadas. Por lo tanto, las mujeres que puedan quedarse embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y, por lo menos, 1 semana después de la última dosis de Pemazyre. Hable con su médico sobre el anticonceptivo más adecuado para usted.  
Los hombres deben evitar engendrar hijos. Deben utilizar un anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y, por lo menos, 1 semana después de la última dosis de Pemazyre.
- **Lactancia**  
No dé el pecho durante el tratamiento con Pemazyre y, por lo menos, 1 una semana después de la última dosis.

### **Conducción y uso de máquinas**

Pemazyre puede causar efectos secundarios como fatiga o trastornos visuales. No conduzca ni utilice máquinas si esto sucede.

### **3. Cómo tomar Pemazyre**

El tratamiento con Pemazyre se debe iniciar por parte de un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de las vías biliares. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

#### **La dosis recomendada es**

1 comprimido de Pemazyre 13,5 mg una vez al día durante 14 días, seguido de 7 días sin tomar Pemazyre.

El tratamiento continúa con el mismo patrón de 14 días de Pemazyre una vez al día, seguido de 7 días sin tratamiento. No tome Pemazyre durante los 7 días sin tratamiento. Su médico ajustará la dosis o interrumpirá el tratamiento si es necesario.

#### **Forma de administración**

Trague el comprimido entero con un vaso de agua a la misma hora cada día. Pemazyre se puede tomar con alimentos o entre comidas.

No triture, mastique, parta o disuelva los comprimidos.

#### **Duración del tratamiento**

Tome Pemazyre durante el tiempo indicado por el médico.

#### **Si toma más Pemazyre del que debe**

Informe a su médico si ha tomado más Pemazyre del que debía tomar.

#### **Si olvidó tomar Pemazyre**

Si se olvida de una dosis de Pemazyre durante 4 horas o más, o si vomita después de tomar Pemazyre, no tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome la siguiente dosis de Pemazyre a la hora programada.

#### **Si interrumpe el tratamiento con Pemazyre**

No deje de tomar Pemazyre sin consultarlo con el médico, ya que esto podría reducir el éxito del tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Informe a su médico de inmediato** si tiene alguno de los siguientes efectos adversos graves. Los efectos adversos pueden ocurrir con las siguientes frecuencias:

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- bajo nivel de sodio en la sangre; los síntomas incluyen disminución de la capacidad de pensar, dolor de cabeza, náuseas, problemas de equilibrio, confusión, convulsiones, coma;
- análisis de sangre que muestran un aumento de la creatinina, lo cual puede indicar problemas renales; por lo general, el aumento de la creatinina no causa síntomas, pero los síntomas de los problemas renales pueden incluir náuseas y cambios en la micción.

**Otros efectos adversos** pueden ocurrir con las siguientes frecuencias:

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- concentraciones altas o bajas de fosfato observados en los análisis de sangre
- alteraciones del gusto
- ojo seco
- náuseas
- inflamación del revestimiento interior de la boca
- diarrea
- estreñimiento
- sequedad de boca
- reacciones cutáneas con enrojecimiento, hinchazón y dolor en las palmas de las manos y las plantas de los pies, llamado síndrome de mano-pie
- toxicidad de las uñas, incluidos la separación de las uñas del lecho ungueal, dolor de las uñas, sangrado de las uñas, rotura de las uñas, cambios de color o textura de las uñas, piel infectada alrededor de la uña
- pérdida de cabello
- piel seca
- dolor articular
- fatiga

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- acumulación de líquido debajo de la retina (la capa sensible a la luz en la parte posterior del ojo)
- inflamación de la córnea (la capa exterior transparente del ojo)
- reducción de la visión
- cambios en las pestañas, incluidas pestañas anormalmente largas, pestañas encarnadas
- crecimiento capilar anómalo

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- depósito de sales de calcio en forma de placas, nódulos o pápulas duras que aparecen en la piel o debajo la piel en cualquier zona del cuerpo y que pueden causar dolor y úlceras

#### Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. Conservación de Pemazyre

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el blíster después de “CAD” o “EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Pemazyre

- El principio activo es pemigatinib.  
Cada comprimido de 4,5 mg contiene 4,5 mg de pemigatinib.  
Cada comprimido de 9 mg contiene 9 mg de pemigatinib.  
Cada comprimido de 13,5 mg contiene 13,5 mg de pemigatinib.
- Los demás componentes son celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón (tipo A), estearato de magnesio.

### Aspecto de Pemazyre y contenido del envase

Los comprimidos de 4,5 mg de Pemazyre son redondos, de color blanco a blanquecino, grabados con “I” en una cara y con "4,5" en la otra cara.

Los comprimidos de 9 mg de Pemazyre son ovalados, de color blanco a blanquecino, grabados con “I” en una cara y con "9" en la otra cara.

Los comprimidos de 13,5 mg de Pemazyre son redondos, de color blanco a blanquecino, grabados con “I” en una cara y con "13,5" en la otra cara.

Los comprimidos se suministran en blísteres que contienen 14 comprimidos. La caja contiene 14 o 28 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### Titular de la autorización de comercialización

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

### Responsable de la fabricación

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.  
La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

### **Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

**ANEXO IV**

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS  
CONDICIONES  
DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

## **Conclusiones científicas**

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para pemigatinib, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre la calcificación cutánea en los ensayos clínicos, que incluyen en algunos casos una estrecha relación temporal, y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que hay al menos una posibilidad razonable de relación causal entre pemigatinib y la calcificación cutánea. El PRAC concluyó que la información del producto de los medicamentos que contienen pemigatinib se debe modificar en consecuencia.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

## **Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización**

De acuerdo con las conclusiones científicas para pemigatinib, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) pemigatinib no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.