

Pemigatinib adverse event management and dosing guide

Pemigatinib monotherapy is indicated for the treatment of adults with locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with a fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) fusion or rearrangement that have progressed after at least one prior line of systemic therapy



| System | Adverse events* | | Serious adverse events* | |
|-------------------------------|--|------|--|-----|
| | Event | % | Event | % |
| Eye disorders† | Dry eye | 27.9 | Retinal detachment | 0.7 |
| | Serous retinal detachment | 4.8 | Non-arteritic optic ischaemic neuropathy | 0.7 |
| | | | Retinal artery occlusion | 0.7 |
| Metabolic and blood chemistry | Hyperphosphataemia | 60.5 | Hyponatraemia | 2.0 |
| | Hypophosphataemia | 23.8 | Increased blood creatinine | 1.4 |
| Nervous system | Dysgeusia | 36.1 | | |
| Gastrointestinal | Diarrhoea | 47.6 | | |
| | Nausea | 41.5 | | |
| | Stomatitis | 38.1 | | |
| | Constipation | 36.7 | | |
| | Dry mouth | 34.0 | | |
| Constitutional | Fatigue | 43.5 | | |
| Skin disorders* | Alopecia | 49.7 | | |
| | Nail toxicity | 44.9 | | |
| | Dry skin | 21.8 | | |
| | Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome | 16.3 | | |
| Musculoskeletal | Arthralgia | 29.9 | | |

Patient monitoring and management

Serous retinal detachment

- Ophthalmological examination, including optical coherence tomography, prior to initiation and every 2 months for the first 6 months, every 3 months afterwards and urgently at any time for visual symptoms

Dry eye

- Patients should use ocular demulcents in order to prevent or treat dry eye, as needed

Hyper/hypophosphataemia

- Recommendations for management of hyperphosphataemia include dietary phosphate restriction, administration of phosphate-lowering therapy and dose modification when required (see overleaf for specific guidance)
- For hypophosphataemia, discontinuation of phosphate-lowering therapy and diet should be considered during pemigatinib treatment breaks or if serum phosphate level falls below normal range
- For patients presenting with hyperphosphataemia or hypophosphataemia, additional close monitoring and follow-up is recommended regarding dysregulation of bone mineralisation

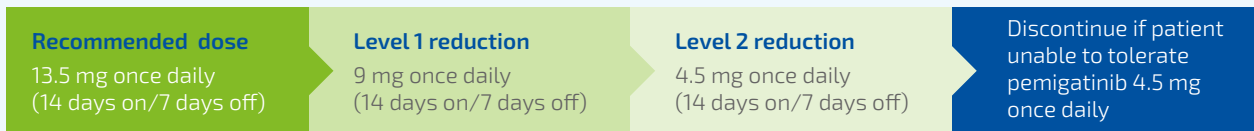
Dose reduction: see overleaf

- May be required to mitigate adverse events
- See overleaf for specific guidance on eye disorders and hyperphosphataemia

PEMAZYRE® (pemigatinib). Summary of Product Characteristics: Sections 4.4 and 4.8. June 2022 (data cutoff: 08 July 2021).

*In addition to the above-mentioned adverse events, *punctate keratitis*, *vision blurred* and *trichiasis* are listed as common adverse events in the Summary of Product Characteristics.
 †In addition to the above-mentioned adverse events, *hair growth abnormal* is listed as a common adverse event in the Summary of Product Characteristics.

Pemigatinib dose-reduction steps



Serous retinal detachment

| | | |
|--|--|--|
| Moderate decrease in visual acuity (BCVA of 20/40 or better or ≤ 3 lines of decreased vision from baseline; limiting instrumental activities of daily living) | Withhold until resolution; if improved resume at next lower dose level | Consider discontinuation if condition recurs, or if symptoms persist or do not improve on examination |
| Marked decrease in visual acuity (BCVA worse than 20/40 or >3 lines decreased vision from baseline up to 20/200; limiting activities of daily living) | Withhold until resolution; if improved resume at two dose levels lower | |
| Visual acuity worse than 20/200 in affected eye; limiting activities of daily living | Withhold until resolution; if improved resume at two dose levels lower | |

BCVA, best corrected visual acuity.

Hyperphosphataemia

| | |
|---|--|
| Serum phosphate >5.5 to ≤ 7 mg/dL | Pemigatinib should be continued at current dose |
| Pemigatinib should be continued at current dose, phosphate-lowering therapy should be initiated, serum phosphate should be monitored weekly, dose of phosphate-lowering therapy should be adjusted as needed until level returns to <7 mg/dL | |
| Serum phosphate >7 to ≤ 10 mg/dL | Pemigatinib should be withheld if levels do not return to <7 mg/dL within 2 weeks of starting a phosphate-lowering therapy. Pemigatinib and phosphate-lowering therapy should be restarted at the same dose when level returns to <7 mg/dL |
| Upon recurrence of serum phosphate at >7 mg/dL with phosphate-lowering therapy, pemigatinib should be reduced 1 dose level | |
| Pemigatinib should be continued at current dose, phosphate-lowering therapy should be initiated, serum phosphate should be monitored weekly and dose of phosphate-lowering therapy should be adjusted as needed until level returns to <7 mg/dL | |
| Serum phosphate >10 mg/dL | Pemigatinib should be withheld if levels continue >10 mg/dL for 1 week. Pemigatinib and phosphate-lowering therapy should be restarted 1 dose level lower when serum phosphate is <7 mg/dL |
| If there is recurrence of serum phosphate >10 mg/dL following 2 dose reductions, pemigatinib should be permanently discontinued | |

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger.

Forkortet produktresumé for Pemazyre 4,5 mg tabletter/9 mg tabletter/13,5 mg tabletter (pemigatinib).

Indikationer: Pemazyre, som monoterapi, er indiceret til behandling af voksne med lokalt fremskredet eller metastatisk cholangiocarcinom med en fibroblastvækstfaktorreceptor 2 (FGFR2)-fusion eller -omlejring, som er progredieret efter mindst én tidligere linje systemisk behandling.

Dosering og administration*: FGFR2-fusionspositivitetstatus skal være kendt inden påbegyndelse af behandling. Den anbefalede dosis er 13,5 mg pemigatinib, som tages én gang dagligt i 14 dage, efterfulgt af 7 dage uden behandling. Alle patienter bør startes på en kost med lavt fosfatindhold, hvis serumfosfatniveauet er $> 5,5$ mg/dL, og det bør overvejes at tilføje en fosfatsænkende behandling, hvis niveauet er > 7 mg/dL. Dosis af fosfatsænkende behandling skal justeres, indtil serumfosfatniveauet igen er < 7 mg/dL. Samtidig brug af stærke CYP3A4 hæmmere, herunder grapefrugt(juice), bør undgås. Hvis samtidig administration med en stærk CYP3A4-hæmmer er nødvendig, skal dosen for patienter, der tager 13,5 mg pemigatinib én gang dagligt, reduceres til 9 mg én gang dagligt, og dosen for patienter, der tager 9 mg pemigatinib én gang dagligt, reduceres til 4,5 mg én gang dagligt. Dosisændringer eller afbrydelse af doseringen bør overvejes til håndtering af toksiciteter (se det fuldstændige produktresumé). Ved svært nedsat nyre- eller leverfunktion skal dosen for patienter, som tager 13,5 mg pemigatinib én gang dagligt, reduceres til 9 mg én gang dagligt, og dosen for patienter, som tager 9 mg pemigatinib én gang dagligt, skal reduceres til 4,5 mg én gang dagligt.

Kontraindikationer*: Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne. Samtidig brug med perikon.

Bivirkninger og risici*: Hyperfosfatæmi er en forventet farmakodynamisk virkning. Forlænget hyperfosfatæmi kan forårsage udfældning af calcium-fosfatkrystaller, som kan føre til hypocalcæmi, mineralisering af bløddele, anæmi, sekundær hyperparathyroidisme, muskelkramper, anfaldsaktivitet, QT-intervalforlængelse og arytmier. Det skal overvejes at seponere fosfatsænkende behandling og kost under pauser i behandlingen med pemigatinib, eller hvis serumfosfatniveauet falder til under normalområdet. Svær hypofosfatæmi kan forekomme med forvirring, krampeanfald, fokale neurologiske fund, hjertesvigt, respirationsvigt, muskelsvaghed, rhabdomyolyse og hæmolytisk anæmi. For patienter med hyperfosfatæmi eller hypofosfatæmi anbefales yderligere tæt monitorering og opfølgning med hensyn til dysregulering af knoglemineralisering. Pemigatinib kan forårsage serøs nethindeløsning. Ophthalmologisk undersøgelse, herunder optisk kohærenstomografi, skal udføres inden påbegyndelse af behandling og hver 2. måned i de første 6 måneder af behandlingen, hver 3. måned derefter og øjeblikkeligt i tilfælde af synssymptomer. Ved serøs nethindeløsning skal retningslinjerne for dosisjustering følges (se fuldstændigt produktresumé). Der bør tages nøje hensyn til patienter, der har klinisk signifikante medicinske øjnelidelser, såsom retinale lidelser. Pemigatinib kan forårsage tørre øjne. Pemigatinib kan øge serumkreatinin. Alternative markører for nyrefunktionen bør overvejes, hvis der observeres vedvarende forhøjelser i serumkreatinin. Graviditet skal udelukkes for behandlingsstart. Fertile kvinder og mænd med fertile kvindelige partnere skal anvende sikker kontrception under behandlingen med pemigatinib og i 1 uge efter behandlingen. Amning skal ophøre under behandlingen og i 1 uge derefter.

Interaktioner: Samtidig brug af pemigatinib med stærke CYP3A4-hæmmere kræver dosisjustering. Samtidig brug af pemigatinib med stærke eller moderate CYP3A4-inducere anbefales ikke. Samtidig brug af pemigatinib og perikon er kontraindiceret. Samtidig brug af pemigatinib med protonpump-hæmmere skal undgås. Samtidig administration af pemigatinib og CYP2B6-substrater eller P-gp-substrater med snævert terapeutisk indeks bør foregå under nøje klinisk overvågning. Pemigatinib skal administreres mindst 6 timer før eller efter administration af P-gp-substrater med et snævert terapeutisk indeks.

Meget almindelige bivirkninger: Hyponatriæmi, hyperfosfatæmi, hypofosfatæmi, dysgeusi, tørre øjne, kvalme, stomatitis, diarré, forstoppelse, mundtørhed, palmar-plantar erythrodysestesi-syndrom, negletoksicitet, alopeci, tør hud, artralgi, træthed, forhøjet blodkreatinin.

Almindelige bivirkninger: Serøs nethindeløsning, punktførmig keratitis, sløret syn, trichiasis, unormal hårvækst.

Pakningsstørrelser og priser: 14 tabletter. Se dagsaktuelle priser på <http://www.medicinpriser.dk>.
Udleveringsgruppe: BEGR

Generelt tilskud: Nej.

Indehaver af markedsføringstilladelsen: Incyte Biosciences Distribution B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Holland.

Revisionsdato: 23. juni 2022.

*Disse afsnit er omskrevet og/eller forkortet i forhold til det af det Europæiske Lægemiddeldagetur godkendte produktresumé dateret 05/2022. Produktresumeeet kan vederlagsfrit rekvireres fra indehaveren af markedsføringstilladelsen eller dennes danske repræsentant eller findes på EMA's hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
 LÆS PRODUKTRESUMÉET FØR ORDINATION ISÆR MED HENSYN TIL DOSERING, BIVIRKNINGER, ADVARSLER OG KONTRAINDIKATIONER.