

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **PEMAZYRE^{MC}**

Comprimés de pemigatinib

Comprimés, 4,5 mg, 9 mg et 13,5 mg, administration orale

Inhibiteur de la protéine kinase (L01EX20)

PEMAZYRE^{MC} (pemigatinib) est indiqué pour le traitement des adultes atteints d'un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique non résécable traité antérieurement et présentant une fusion ou un autre réarrangement du récepteur du facteur de croissance des fibroblastes 2 (FGFR2).

PEMAZYRE^{MC} bénéficie d'une autorisation de mise en marché avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir des renseignements supplémentaires concernant PEMAZYRE^{MC}, veuillez consulter l'avis de conformité avec conditions – produits pharmaceutiques sur le site Web de Santé Canada : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/avis-conformite/conditions.html>.

Incyte Corporation
1801 Augustine Cut-Off
Wilmington, DE 19803
États-Unis
www.incyte.com

Date d'approbation initiale :
8 septembre 2021

Importé par :
Innomar Strategies
Oakville (Ontario)
L6L 0C4

Numéro de contrôle de la présentation : 242569

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un AC-C est une approbation de mise en marché accordée à un produit sur la base de données cliniques prometteuses, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou sévèrement débilitante. Ils ont démontré un bénéfice prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base d'une évaluation des risques et des bénéfices correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ils ont donné la preuve qu'ils affichaient un profil de risques et de bénéfices sensiblement amélioré par rapport à celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les fabricants entreprennent des essais cliniques supplémentaires pour vérifier les bénéfices escomptés, dans les délais convenus.

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

S.O.

TABLE DES MATIÈRES	3
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	5
1 INDICATIONS	5
1.1 Enfants.....	5
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS.....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	6
4.3 Dose oubliée.....	9
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Populations particulières.....	12
7.1.1 Femmes enceintes.....	12
7.1.2 Allaitement	13
7.1.3 Enfants (< 18 ans)	13
7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans).....	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	13
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	13
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	14
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques.....	17
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives	18
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	20
9.4 Interactions médicament-médicament	20
9.5 Interactions médicament-aliment	23
9.6 Interactions médicament-plante médicinale.....	24
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire	24
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	24
10.1 Mode d'action	24
10.2 Pharmacodynamique.....	24
10.3 Pharmacocinétique.....	25
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	27

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	28
13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	28
14 ESSAIS CLINIQUES	28
14.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'essai.....	28
14.2 Résultats de l'essai.....	32
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	32
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	34

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

PEMAZYRE^{MC} (pemigatinib) est indiqué pour le traitement des adultes atteints d'un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique non résecable traité antérieurement et présentant une fusion ou un autre réarrangement du récepteur du facteur de croissance des fibroblastes 2 (FGFR2).

L'efficacité clinique de PEMAZYRE^{MC} est basée sur le taux de réponse global (TRG) et la durée de la réponse (DR) d'un essai de phase 2 à groupe unique mené chez des patients présentant certains réarrangements particuliers de FGFR2 (voir la section **14 ESSAIS CLINIQUES**).

Le traitement par PEMAZYRE^{MC} doit être instauré après la confirmation d'une fusion ou d'un réarrangement de FGFR2 au moyen d'un test validé (voir la section **14 ESSAIS CLINIQUES**).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir la section **7 MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : parmi les 146 patients traités par PEMAZYRE^{MC} dans le cadre de l'essai FIGHT-202, 46 (31,5 %) étaient âgés de 65 ans ou plus. Aucune différence globale quant à l'innocuité et à l'efficacité n'a été observée entre les personnes âgées et les patients plus jeunes.

2 CONTRE-INDICATIONS

PEMAZYRE^{MC} est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section **6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE**.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Il faut sélectionner les patients pour le traitement du cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique par PEMAZYRE^{MC} selon la confirmation d'une fusion ou d'un réarrangement de FGFR2 au moyen d'un test validé (voir les sections **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités** et **14 ESSAIS CLINIQUES**).
- Éviter l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 avec PEMAZYRE^{MC}. Réduire la dose de PEMAZYRE^{MC} si l'administration concomitante d'un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A ne peut pas être évitée (voir la section **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

- Éviter l'utilisation concomitante d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 avec PEMAZYRE^{MC} (voir la section **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Une réduction de la dose de PEMAZYRE^{MC} est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique grave (voir la section **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières**).

Gestion du risque d'hyperphosphatémie

- Chez tous les patients, instaurer un régime alimentaire faible en phosphate lorsque le taux de phosphate dépasse 5,5 mg/dL et envisager l'ajout d'un traitement hypophosphatémiant lorsque le taux dépasse 7 mg/dL. Modifier la dose du traitement hypophosphatémiant jusqu'à ce que le taux de phosphate redescende sous 7 mg/dL. Envisager d'interrompre le traitement hypophosphatémiant pendant les pauses du traitement par PEMAZYRE^{MC} ou si le taux de phosphate chute sous la normale (voir le Tableau 1).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La posologie recommandée de PEMAZYRE^{MC} est de 13,5 mg par voie orale une fois par jour pendant 14 jours consécutifs, suivis de 7 jours sans traitement, par cycles de 21 jours. Poursuivre le traitement jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir la section **1 INDICATIONS, Enfants**).

Modifications posologiques

Les réductions de la dose recommandées pour les effets indésirables sont les suivantes :

Première réduction de la dose : PEMAZYRE^{MC} à 9 mg pris par voie orale une fois par jour, pendant 14 jours de traitement, suivis de 7 jours sans traitement

Deuxième réduction de la dose : PEMAZYRE^{MC} à 4,5 mg pris par voie orale une fois par jour, pendant 14 jours de traitement, suivis de 7 jours sans traitement

Arrêter définitivement le traitement si le patient est incapable de tolérer PEMAZYRE^{MC} à 4,5 mg une fois par jour

Voir le Tableau 1.

Tableau 1 : Modifications posologiques en cas de toxicité

Directives pour l'interruption/l'arrêt de PEMAZYRE^{MC}	
Effet indésirable	Modification de la dose de PEMAZYRE^{MC}
Hyperphosphatémie	
> 5,5 mg/dL - ≤ 7 mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> • Poursuivre l'administration de PEMAZYRE^{MC} à la dose actuelle. • Instaurer un régime alimentaire faible en phosphate.
> 7 mg/dL - ≤ 10 mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> • Poursuivre l'administration de PEMAZYRE^{MC} à la dose actuelle, poursuivre un régime alimentaire faible en phosphate et instaurer un traitement par des agents de liaison du phosphate. • Surveiller chaque semaine le taux de phosphate sérique et modifier la dose du traitement hypophosphatémiant au besoin jusqu'à ce que le taux redescende < 7 mg/dL. <ul style="list-style-type: none"> • Interrompre l'administration de PEMAZYRE^{MC} si le taux de phosphate sérique ne redescend pas < 7 mg/dL dans les 2 semaines suivant l'instauration du traitement hypophosphatémiant. Reprendre l'administration de PEMAZYRE^{MC} à la même dose lorsque le taux de phosphate sérique redescend < 7 mg/dL. • En cas de récurrence d'un taux sérique de phosphate > 7 mg/dL avec le traitement hypophosphatémiant, réduire PEMAZYRE^{MC} de 1 palier posologique.
> 10 mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> • Poursuivre l'administration de PEMAZYRE^{MC} à la dose actuelle, poursuivre un régime alimentaire faible en phosphate et ajuster le traitement par des agents de liaison du phosphate. • Continuer de surveiller chaque semaine le taux de phosphate sérique, et modifier la dose du traitement hypophosphatémiant au besoin jusqu'à ce que le taux sérique du phosphate redescende < 7 mg/dL. <ul style="list-style-type: none"> • Interrompre l'administration de PEMAZYRE^{MC} si le taux de phosphate sérique continue d'être > 10 mg/dL pendant 1 semaine. • Reprendre l'administration de PEMAZYRE^{MC} à une dose réduite de 1 palier posologique lorsque le taux de phosphate sérique est < 7 mg/dL. En cas de récurrence d'un taux de phosphate sérique > 10 mg/dL suivant 2 réductions de dose, cesser définitivement PEMAZYRE^{MC}.

Directives pour l'interruption/l'arrêt de PEMAZYRE^{MC}	
Effet indésirable	Modification de la dose de PEMAZYRE^{MC}
Décollement séreux de la rétine	
Le fabricant dispose de matériel éducatif pour aider les professionnels de la santé à diagnostiquer et à prendre en charge le décollement séreux de la rétine.	
Asymptomatique et stable à l'examen en série	<ul style="list-style-type: none"> • Poursuivre l'administration de PEMAZYRE^{MC} à la dose actuelle. Surveiller l'état, comme décrit dans la section Mises en garde et précautions (section 7).
Symptomatique ou aggravation à l'examen en série	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre l'administration de PEMAZYRE^{MC}. • Si le patient est asymptomatique et que son état s'est amélioré à l'examen suivant, reprendre le traitement par PEMAZYRE^{MC} à la dose inférieure suivante. • Si les symptômes persistent, envisager de cesser définitivement PEMAZYRE^{MC}.
Autres effets indésirables	
Grade 1 ou 2	Poursuivre le traitement par PEMAZYRE ^{MC} et traiter la toxicité; surveiller l'état suivant l'indication médicale.
Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement par PEMAZYRE^{MC} un maximum de 2 semaines (14 jours) jusqu'à ce que la toxicité soit de grade ≤ 1. • Recommencer le traitement par PEMAZYRE^{MC} à la dose inférieure suivante si l'effet indésirable disparaît dans les 2 semaines; surveiller l'état suivant l'indication médicale. • Cesser définitivement l'administration de PEMAZYRE^{MC} si l'effet indésirable ne disparaît pas dans les 2 semaines. • Cesser définitivement l'administration de PEMAZYRE^{MC} pour cause d'effet indésirable de grade 3 récurrent après 2 réductions de la dose.
Grade 4	Cesser définitivement PEMAZYRE ^{MC} .

Populations particulières

Insuffisance rénale : pour les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFG < 30 mL/min), la dose de départ de PEMAZYRE^{MC} doit être réduite à 9 mg. Aucune modification posologique n'est requise pour les patients atteints d'insuffisance rénale terminale sous dialyse (voir la section **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**). Aucune modification de la dose n'est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (débit de filtration glomérulaire [DFG] ≥ 30 à < 90 mL/min estimé selon l'équation MDRD

[Modification of Diet in Renal Disease]).

Insuffisance hépatique : pour les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (bilirubine totale > 3 × LSN avec toute valeur d'AST), la dose de départ de PEMAZYRE^{MC} doit être réduite à 9 mg (voir la section **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**). Aucune modification de la dose n'est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale > limite supérieure de la normale [LSN] à 1,5 × LSN ou AST > LSN) ou modérée (bilirubine totale > 1,5-3 × LSN, toute valeur d'AST).

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : aucune différence générale quant à l'efficacité et l'innocuité n'a été détectée entre ces patients et les patients âgés de < 65 ans. Aucune modification posologique particulière n'est considérée comme nécessaire chez les patients âgés (voir la section **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

4.3 Dose oubliée

Si le patient se rend compte d'avoir oublié une dose de PEMAZYRE^{MC} 4 heures ou plus après l'heure habituelle, il ne doit pas prendre la dose oubliée et doit plutôt reprendre le schéma posologique habituel le lendemain. En cas de vomissements à tout moment après la prise de PEMAZYRE^{MC}, la prochaine dose doit être prise au moment prévu suivant.

5 SURDOSAGE

Aucune donnée sur les surdoses de PEMAZYRE^{MC} n'a été recueillie.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé de 4,5 mg, 9 mg et 13,5 mg	Cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium

Les comprimés de PEMAZYRE^{MC} de 4,5 mg sont ronds, blancs à blanc cassé, et gravés de l'inscription « I » d'un côté et « 4,5 » de l'autre.

Les comprimés de PEMAZYRE^{MC} de 9 mg sont ovales, blancs à blanc cassé, et gravés de l'inscription « I » d'un côté et « 9 » de l'autre.

Les comprimés de PEMAZYRE^{MC} de 13,5 mg sont ronds, blancs à blanc cassé, et gravés de l'inscription « I » d'un côté et « 13,5 » de l'autre.

Les comprimés de PEMAZYRE^{MC} de 4,5 mg, 9 mg et 13,5 mg sont offerts en approvisionnement de 14 jours dans des plaquettes alvéolées (14 comprimés).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Avant de prendre PEMAZYRE^{MC}, les patients doivent obtenir la confirmation d'une fusion ou d'un autre réarrangement de FGFR2 au moyen d'un test validé. Dans l'essai clinique FIGHT-202, on prévoyait que le point de rupture des fusions et des autres réarrangements concernés par l'essai se produirait dans l'intron 17/l'exon 18 du gène FGFR2, laissant le domaine kinase de FGFR2 intact (voir la section **14 ESSAIS CLINIQUES**).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude visant à établir les effets du pemigatinib sur la capacité à conduire et à utiliser des machines n'a été menée. Cependant, des troubles oculaires comme la rétinopathie séreuse centrale ont été observés avec des inhibiteurs du FGFR et le traitement par PEMAZYRE^{MC}. Si les patients présentent des symptômes touchant leur vision, il est recommandé qu'ils ne conduisent pas et n'utilisent pas de machines jusqu'à ce que l'effet disparaisse.

Système endocrinien et métabolisme

Hyperphosphatémie

Une augmentation des taux de phosphate est un effet pharmacodynamique de PEMAZYRE^{MC} (voir la section **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**). Une hyperphosphatémie a été signalée chez 59 % de tous les patients traités par PEMAZYRE^{MC} dans des essais cliniques, pour un délai médian avant l'apparition de 14 jours. Un traitement hypophosphatémiant a été utilisé chez 29 % des patients pendant le traitement par PEMAZYRE^{MC}.

Une minéralisation des tissus mous, y compris la calcification, la calcinose et la calciphylaxie non urémique cutanées, peut être associée à l'hyperphosphatémie et des cas ont été observés avec le traitement par PEMAZYRE^{MC} (voir la section **8 EFFETS INDÉSIRABLES**).

Les concentrations sériques de phosphate doivent être surveillées et un régime alimentaire faible en phosphate doit être instauré si le taux sérique de phosphate est > 5,5 mg/dL (voir les sections **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Surveillance et épreuves de laboratoire et **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, Tableau 1). Les recommandations relatives à la prise en charge supplémentaire de l'hyperphosphatémie comprennent l'administration d'un traitement hypophosphatémiant et des modifications posologique au besoin. Les antiacides à base de calcium et les suppléments à base de phosphate doivent être évités.

Hypophosphatémie

Dans l'essai clinique FIGHT-202, une hypophosphatémie a été signalée chez 22,6 % des patients, avec des réactions \geq grade 3 chez 12,3 % des patients. La dose a été interrompue chez 1,4 % des participants. Aucun de ces événements n'était grave et n'a entraîné d'abandon du médicament ou de réduction de la dose.

Une hypophosphatémie grave peut se manifester par de la confusion, des convulsions, des constatations neurologiques en foyer, une insuffisance cardiaque, une insuffisance respiratoire, une faiblesse musculaire, une rhabdomyolyse et une anémie hémolytique. Il faut envisager d'interrompre le traitement et le régime alimentaire hypophosphatémiant pendant les pauses du traitement par le pemigatinib ou si le taux de phosphate sérique chute sous la normale.

Pour les patients présentant une hyperphosphatémie ou une hypophosphatémie, une surveillance et un suivi étroits supplémentaires sont recommandés pour être à l'affût d'une dysrégulation de la minéralisation osseuse.

Surveillance et tests de laboratoire

Phosphate sérique

Les concentrations de phosphate doivent être évaluées 14 jours après l'instauration du traitement par PEMAZYRE^{MC}, puis surveillées tous les 2 cycles (environ 6 semaines) par la suite. En cas de concentration élevée de phosphate, suivre les lignes directrices pour la modification posologique dans le Tableau 1 (voir la section **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Test oculaire

Un examen ophtalmologique doit être effectué, notamment un test d'acuité visuelle, un examen avec lampe à fente, une ophtalmoscopie à image inversée et une tomographie par cohérence optique (TCO), avant l'instauration du traitement, puis tous les 2 mois au cours des 6 premiers mois du traitement et tous les 3 mois par la suite, et en toute urgence à tout moment en cas de symptômes visuels.

Augmentation de la créatinine

Le pemigatinib peut augmenter la concentration de créatinine sérique en raison d'un blocage de la sécrétion tubulaire dans les transporteurs rénaux OCT2 et MATE1. Au cours du premier cycle de traitement par PEMAZYRE^{MC}, la créatinine sérique a augmenté (augmentation moyenne de 0,2 mg/dL) et a atteint l'état d'équilibre au jour 8, puis a diminué pendant les 7 jours sans traitement. D'autres marqueurs de la fonction rénale doivent être pris en compte si l'on observe une élévation persistante de la créatinine sérique.

Ophthalmologique

Décollement séreux de la rétine

PEMAZYRE^{MC} peut causer un décollement séreux de la rétine, dont les symptômes possibles sont une vision floue, des corps flottants dans le champ visuel, ou une photopsie.

Un décollement séreux de la rétine est survenu chez 7,5 % de l'ensemble des patients traités par PEMAZYRE^{MC}. Les décollements étaient généralement de grade 1 ou 2 (6,9 %) et n'étaient pas graves; les événements de grade 3 ou plus comprenaient le décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine chez 1 patient (0,2 %) et le décollement de la rétine chez 2 patients (0,4 %). Le décollement séreux de la rétine a entraîné l'arrêt du traitement par PEMAZYRE^{MC} chez 2 patients (0,4 %). Un décollement séreux de la rétine entraînant l'interruption de PEMAZYRE^{MC} est survenu chez 1,7 % de l'ensemble des patients et un décollement menant à

une réduction de la dose, chez 0,4 % des patients. Chez environ 50 % des patients affectés, les manifestations étaient auto-limitées ou se sont résolues après l'interruption, la réduction de la dose ou l'arrêt de PEMAZYRE^{MC}.

Un examen ophtalmologique doit être effectué, notamment un test d'acuité visuelle, un examen avec lampe à fente, une ophtalmoscopie à image inversée et une tomographie par cohérence optique (TCO), avant l'instauration du traitement, puis tous les 2 mois au cours des 6 premiers mois du traitement et tous les 3 mois par la suite, et en toute urgence à tout moment en cas de symptômes visuels.

Le fabricant dispose de matériel éducatif pour aider les professionnels de la santé à diagnostiquer et prendre en charge le décollement séreux de la rétine.

En cas de décollement séreux de la rétine, suivre les lignes directrices sur les modifications posologiques dans le Tableau 1 (voir la section **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Santé de la reproduction : potentiel féminin et masculin

Fertilité

Aucune étude n'a été menée chez les animaux en vue d'évaluer si PEMAZYRE^{MC} affecte ou non la fertilité chez les femelles et les mâles.

Risque tératogène

Selon le mode d'action de PEMAZYRE^{MC} et les résultats d'une étude sur la reproduction animale, PEMAZYRE^{MC} peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Dans une étude sur la toxicité embryofœtale, l'administration orale du pemigatinib à des rates gravides pendant la période d'organogenèse a causé des malformations et le décès d'embryons et de fœtus suivant des expositions maternelles qui étaient inférieures à l'exposition humaine à la dose maximale recommandée chez les humains basée sur l'aire sous la courbe (ASC).

Il faut informer les femmes enceintes des risques potentiels pour le fœtus. Il faut aviser les patientes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par PEMAZYRE^{MC} et pendant 1 mois suivant la dernière dose. Il faut aviser les patients ayant des partenaires féminines en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par PEMAZYRE^{MC} et pendant 1 mois suivant la dernière dose.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

PEMAZYRE^{MC} peut nuire au fœtus ou provoquer une interruption de grossesse lorsqu'il est administré aux femmes enceintes. Il n'existe aucune donnée clinique sur l'utilisation de PEMAZYRE^{MC} chez les femmes enceintes.

Vérifier le statut de grossesse chez les femmes en âge de procréer avant de commencer le traitement par PEMAZYRE^{MC}. PEMAZYRE^{MC} ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si

PEMAZYRE^{MC} est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente tombe enceinte pendant qu'elle prend PEMAZYRE^{MC}, informer la patiente du danger potentiel pour le fœtus et la conseiller sur ses options cliniques et thérapeutiques. Conseiller aux patientes de communiquer avec leur professionnel de la santé en cas de grossesse ou si une grossesse est soupçonnée pendant leur traitement par PEMAZYRE^{MC} et jusqu'à 1 mois après le traitement.

7.1.2 Allaitement

Il n'existe aucune donnée sur la présence du pemigatinib ou de ses métabolites dans le lait maternel ou sur leurs effets chez les enfants allaités ou sur la production de lait. En raison du risque d'effets indésirables graves liés à PEMAZYRE^{MC} chez les enfants allaités, il faut aviser les femmes de ne pas allaiter durant le traitement et au cours du mois suivant la dernière dose.

7.1.3 Enfants (< 18 ans)

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans)

Parmi les 146 patients traités par PEMAZYRE^{MC} dans le cadre de l'essai FIGHT-202, 31,5 % étaient âgés de 65 ans ou plus. Aucune différence globale quant à l'innocuité n'a été observée entre les personnes âgées et les patients plus jeunes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Selon la base de données sur l'innocuité de 146 patients ayant déjà été traités par le pemigatinib en monothérapie pour un cholangiocarcinome avancé ou métastatique, les effets indésirables les plus fréquents (≥ 15 %) étaient : hyperphosphatémie, alopecie, diarrhée, fatigue, toxicité des ongles, dysgueusie, nausées, constipation, stomatite, sécheresse buccale, diminution de l'appétit, vomissements, sécheresse oculaire, arthralgie, douleur abdominale, hypophosphatémie, peau sèche, œdème périphérique, perte de poids, maux de tête, infection des voies urinaires, déshydratation, hypercalcémie et syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire.

Des événements indésirables de grade ≥ 3 ont été signalés chez 64 % des patients, et les plus fréquents (≥ 5 %) étaient : hypophosphatémie (12,3 %), arthralgie (6,2 %), hyponatrémie (5,5 %) et stomatite (5,5 %).

Des événements indésirables graves ont été signalés chez 45 % des patients. Les événements indésirables graves les plus fréquents (≥ 2 %) ont été les suivants : douleur abdominale (4,8 %), pyrexie (4,8 %), cholangite (3,4 %), épanchement pleural 3,4 %, insuffisance rénale aiguë (2,1 %), cholangite infectieuse (2,1 %), retard staturo-pondéral (2,1 %), hypercalcémie (2,1 %), hyponatrémie (2,1 %), obstruction de l'intestin grêle (2,1 %) et infection urinaire (2,1 %).

La dose de pemigatinib a été interrompue et réduite en raison d'événements indésirables

survenus chez 43 % et 14 % des patients, respectivement. Les modifications posologiques (interruptions et/ou réductions) en raison d'événements indésirables étaient le plus souvent dues à une stomatite (7,5 %), au syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (5,5 %), à l'arthralgie (4,8 %) et à la fatigue (4,1 %). Le traitement par le pemigatinib a été interrompu de manière permanente en raison d'événements indésirables survenus chez 8,9 % des patients, le plus souvent (≥ 1 %) en raison d'une obstruction intestinale et d'une lésion rénale aiguë (2 patients respectivement, 1,4 %).

Des effets indésirables mortels sont survenus chez 4,1 % des patients, y compris un retard staturo-pondéral (2 patients, 1,4 %) et une obstruction des voies biliaires, une cholangite, une sepsie et un épanchement pleural (1 patient respectivement, 0,7 %).

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments.

Les données d'innocuité décrites ci-dessous correspondent à l'exposition à PEMAZYRE^{MC} dans l'essai FIGHT-202. Il s'agissait d'un essai de phase 2 mené auprès de 146 patients atteints d'un cholangiocarcinome avancé ou métastatique ayant déjà été traité. Les patients ont reçu PEMAZYRE^{MC} par cycles de 21 jours consistant en une dose orale de 13,5 mg une fois par jour pendant 14 jours, suivis de 7 jours sans traitement. La durée médiane du traitement était de 181 jours (plage : de 7 à 730 jours).

Les événements indésirables découlant du traitement (EIDT) signalés chez ≥ 15 % des patients dans l'essai FIGHT-202 sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Effets indésirables ($\geq 15\%$) chez les patients recevant PEMAZYRE^{MC} dans l'essai FIGHT-202

Effet indésirable	PEMAZYRE ^{MC} n = 146	
	Tous les grades ^a (%)	Grades $\geq 3^*$ (%)
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Hyperphosphatémie ^b	60	0
Hypophosphatémie ^c	23	12
Diminution de l'appétit	33	1,4
Déshydratation	15	2,1
Hypercalcémie	15	2,1
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Alopécie	49	0
Toxicité des ongles ^d	43	2,1
Peau sèche	20	0,7
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	15	4,1
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	47	2,7
Nausées	40	2,1
Constipation	35	0,7
Stomatite	35	5,5
Sécheresse buccale	34	0
Vomissements	27	1,4
Douleur abdominale	23	4,8
Troubles généraux		
Fatigue	42	4,8
Œdème périphérique	18	0,7
Troubles du système nerveux		
Dysgueusie	40	0

	PEMAZYRE^{MC} n = 146	
Effet indésirable	Tous les grades^a (%)	Grades ≥ 3* (%)
Maux de tête	16	0
Troubles oculaires		
Sécheresse oculaire ^e	35	0,7
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	25	6,2
Douleur au dos	20	2,7
Douleur aux extrémités	19	2,1
Infections et infestations		
Infection des voies urinaires	16	3,4
Investigations		
Perte de poids	16	2,1

* Seuls les grades 3 et 4 ont été considérés.

^a Grade établi selon les critères CTCAE du NCI (v4.03).

^b Comprend l'hyperphosphatémie et l'augmentation du phosphore dans le sang; grade établi en fonction de la gravité clinique et des interventions médicales pratiquées entrant dans la catégorie « Examens (autres), préciser » des critères CTCAE du NCI (v4.03).

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

^d Comprend la toxicité des ongles, les troubles des ongles, la décoloration des ongles, la dystrophie des ongles, l'hypertrophie des ongles, les ongles striés, les infections des ongles, l'onychalgie, l'onychoclaste, l'onycholyse, l'onychomadèse, l'onychomycose et la paronychie.

^e Comprend la sécheresse oculaire, la kératite, l'augmentation du larmoiement, la pinguécula et la kératite ponctuée.

Les effets indésirables suivants ont été signalés lors de l'administration de PEMAZYRE^{MC} dans le cadre de l'essai FIGHT-202 et d'autres essais cliniques :

Hyperphosphatémie

Une hyperphosphatémie prolongée peut causer la précipitation des cristaux calcium-phosphate pouvant entraîner une hypocalcémie, une minéralisation des tissus mous, des crampes musculaires, une activité convulsive, un allongement de l'intervalle QT et des arythmies.

Une hyperphosphatémie a été signalée chez 59 % de tous les patients traités par PEMAZYRE^{MC} dans le cadre d'essais cliniques, dont 2 (0,5 %) qui ont signalé un événement grave. Le délai médian avant l'apparition d'hyperphosphatémie, tout grade confondu, était de 14 jours, et

60,3 % des patients ont signalé les premières occurrences d'hyperphosphatémie au cours des 6 premiers mois d'exposition au pemigatinib. Une hyperphosphatémie supérieure à 7 mg/dL et 10 mg/dL a été observée chez 27 % et 0 % des patients, respectivement. Dans des essais cliniques portant sur PEMAZYRE^{MC}, des événements indésirables d'hyperphosphatémie ont entraîné une interruption ou une réduction de la dose chez 3,6 % et 0,9 % des patients, respectivement.

Décollement séreux de la rétine

PEMAZYRE^{MC} peut causer un décollement séreux de la rétine (DSR), dont les symptômes possibles sont une vision floue, des corps flottants dans le champ visuel, ou une photopsie. Les essais cliniques sur PEMAZYRE^{MC} n'ont pas inclus une surveillance systématique, y compris par tomographie par cohérence optique (TCO), pour détecter les DSR asymptomatiques; par conséquent, l'incidence des DSR asymptomatiques avec PEMAZYRE^{MC} n'est pas connue.

Des effets indésirables liés à un décollement séreux de la rétine (DSR) sont survenus chez 7,5 % de tous les patients traités par PEMAZYRE^{MC} dans les essais cliniques. Les DSR comprenaient 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, l'accumulation de liquide dans l'espace sous-rétinien, la formation de replis chorioretiniens, la cicatrisation de la chorioretine, et la maculopathie. Les événements étaient généralement de grade 1 ou 2 (6,9 %) et n'étaient pas graves; les événements de grade 3 ou plus comprenaient le décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine chez 1 patient (0,2 %) et le décollement de la rétine chez 2 patients (0,4 %). Presque toutes les premières occurrences (93 %) de DSR sont survenues au cours des 6 premiers mois d'exposition au pemigatinib.

Troubles des ongles

Les événements liés à la toxicité des ongles, les plus fréquemment signalés par des cas de décoloration des ongles, d'onychomadèse et d'onycholyse, étaient fréquents chez les patients traités par PEMAZYRE^{MC} dans le cadre d'essais cliniques et signalés par 35,0 % des patients. Les événements liés à la toxicité des ongles ont entraîné l'interruption de la dose de pemigatinib chez 4,7 % des patients et une réduction de la dose chez 3,2 % des patients. Le délai médian avant la survenue du premier événement lié à la toxicité des ongles était de 3,7 mois chez les patients traités par le pemigatinib par intermittence (14 jours de traitement suivi de 7 jours sans traitement, en cycles de 21 jours), et environ la moitié de tous les premiers événements sont survenus au cours des 6 premiers mois d'exposition au pemigatinib.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables suivants sont significatifs sur le plan clinique et ont été signalés chez moins de 15 % des patients recevant PEMAZYRE^{MC} :

Troubles sanguins et lymphatiques : anémie

Troubles oculaires : décollement séreux de la rétine, décollement de la rétine, décollement de l'épithélium pigmenté de la rétine, épaississement de la rétine, accumulation de liquide dans l'espace sous-rétinien, formation de replis chorioretiniens, cicatrisation de la chorioretine et maculopathie.

Troubles gastro-intestinaux : reflux gastro-œsophagien

Troubles généraux : pyrexie

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : raideur musculosquelettique, myalgie

Troubles du système nerveux : étourdissements

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : épistaxis

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : croissance anormale des cheveux, trichiase

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

Les résultats de laboratoire anormaux sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Sélection de résultats de laboratoire anormaux ($\geq 10\%$) montrant une aggravation par rapport au départ chez les patients recevant PEMAZYRE^{MC} dans l'essai FIGHT-202

	PEMAZYRE^{MC}_a N = 146	
Résultats de laboratoire anormaux	Tous les grades^b (%)	Grades ≥ 3 (%)
Hématologie		
Diminution de l'hémoglobine	43	5,5
Diminution des lymphocytes	36	8,2
Diminution des plaquettes	28	3,4
Augmentation des leucocytes	27	0,7
Diminution des leucocytes	18	1,4
Chimie		
Augmentation du phosphate ^c	94	0
Diminution du phosphate	68	38
Augmentation de l'alanine aminotransférase	43	4,1
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	43	6,2
Augmentation du calcium	43	4,1
Augmentation de la phosphatase alcaline	41	11
Augmentation de la créatinine ^d	41	1,4
Diminution du sodium	39	12
Augmentation du glucose	36	0,7
Diminution de l'albumine	34	0
Augmentation de l'urate	30	10
Augmentation de la bilirubine	26	5,5
Diminution du potassium	26	4,8
Diminution du calcium	17	2,7
Augmentation du potassium	12	2,1
Diminution du glucose	11	1,4

^a Le dénominateur utilisé pour calculer le taux variait de 142 à 146 selon le nombre de patients disposant d'une valeur initiale et d'au moins une valeur après le traitement.

^b Grade selon les critères CTCAE du NCI (v4.03).

^c Selon la classification CTCAE (v5.0).

^d Grade établi par comparaison avec la limite supérieure de la normale.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le pemigatinib est principalement métabolisé chez les humains par le CYP3A4. Le pemigatinib sous forme inchangée était la principale substance médicamenteuse présente dans le plasma, outre seuls quelques métabolites mineurs circulants.

Inhibiteurs du CYP3A

L'administration concomitante d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A devrait augmenter l'exposition à l'état d'équilibre au pemigatinib. L'administration concomitante de PEMAZYRE^{MC} et d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A doit être évitée. Réduire la dose de PEMAZYRE^{MC} si l'administration concomitante d'un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A ne peut pas être évitée. Pour les patients qui prennent PEMAZYRE^{MC} à 13,5 mg une fois par jour, réduire la dose de PEMAZYRE^{MC} à 9 mg une fois par jour, et pour les patients qui prennent PEMAZYRE^{MC} à 9 mg une fois par jour, réduire la dose de PEMAZYRE^{MC} à 4,5 mg une fois par jour.

Inducteurs du CYP3A

L'administration concomitante d'inducteurs modérés ou puissants du CYP3A devrait réduire l'exposition à l'état d'équilibre au pemigatinib. L'administration concomitante de PEMAZYRE^{MC} et d'inducteurs modérés ou puissants du CYP3A doit être évitée.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments du tableau 5 sont établis en fonction d'essais cliniques ou de données théoriques reposant sur un modèle pharmacocinétique basé sur la physiologie (PBPK, *physiologically-based pharmacokinetic*).

Tableau 5 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Effet des inhibiteurs du CYP3A sur le pemigatinib :			

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteur puissant du CYP3A (p. ex., itraconazole, kétoconazole, clarithromycine)	EC, T	Augmentation de l'exposition au pemigatinib <ul style="list-style-type: none"> Le rapport moyen (IC à 90 %) pour la C_{max} était de 117 % (107-129). Le rapport moyen (IC à 90 %) pour l'ASC était de 188 % (175-203). 	<ul style="list-style-type: none"> Peut entraîner l'augmentation de la toxicité liée au médicament. Éviter l'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, réduire la dose de PEMAZYRE^{MC}.
Inhibiteur modéré du CYP3A (p. ex., érythromycine, diltiazem)	T	L'exposition au pemigatinib a augmenté d'environ 50 % lors de l'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4.	<ul style="list-style-type: none"> Peut entraîner l'augmentation de la toxicité liée au médicament. Éviter l'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP3A. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, réduire la dose de PEMAZYRE^{MC}.
Faible inhibiteur du CYP3A (p. ex., fluvoxamine)	T	Aucune interaction médicament-médicament n'a été prévue.	<ul style="list-style-type: none"> Aucune modification posologique n'est recommandée.
Effet des inducteurs du CYP3A sur le pemigatinib :			
Inducteur puissant du CYP3A (p. ex., rifampine)	EC	Diminution de l'exposition au pemigatinib <ul style="list-style-type: none"> Le rapport moyen (IC à 90 %) pour la C_{max} était de 38 % (33,2; 43,5). Le rapport moyen (IC à 90 %) pour l'ASC était de 14,9 % (13,9; 16,1). 	<ul style="list-style-type: none"> Peut entraîner une diminution de l'activité. Éviter l'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP.

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Inducteur modéré du CYP3A (p. ex., éfavirenz)	T	L'exposition au pemigatinib diminue de plus de 50 % lorsqu'il est administré en concomitance avec des inducteurs modérés du CYP3A4.	<ul style="list-style-type: none"> • Peut entraîner une diminution de l'activité. • Éviter l'administration concomitante d'inducteurs modérés du CYP.
Faible inducteur du CYP3A (p. ex., dexaméthasone)	T	Aucune interaction médicament-médicament n'a été prévue.	<ul style="list-style-type: none"> • Aucune modification posologique n'est recommandée.
Médicaments acidoréducteurs			
Inhibiteurs de la pompe à protons (p. ex., ésoméprazole)	EC	<ul style="list-style-type: none"> • Le rapport moyen (IC à 90 %) pour la C_{max} était de 65,3 % (54,7 à 78,0) lorsqu'administré en concomitance avec l'ésoméprazole. • Le rapport moyen (IC à 90 %) pour l'ASC était de 92,1 % (88,6; 95,8) lorsqu'administré en concomitance avec l'ésoméprazole. <p>Aucun changement cliniquement important dans l'exposition au pemigatinib.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aucune modification posologique n'est recommandée.

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Antagonistes de l'histamine-2 (p. ex., ranitidine)	EC	<ul style="list-style-type: none"> Le rapport moyen (IC à 90 %) pour la C_{max} était de 97,9 % (77,0; 124) lorsqu'administré en concomitance avec la ranitidine par rapport au pemigatinib seul. Le rapport moyen (IC à 90 %) pour l'ASC était de 103 % (93,1; 114) lorsqu'administré en concomitance avec la ranitidine par rapport au pemigatinib seul. <p>Aucun changement cliniquement important dans l'exposition au pemigatinib.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Aucune modification posologique n'est recommandée.

Légende : EC = essai clinique; T = théorique (simulation)

Effet du pemigatinib sur les substrats du CYP

Le pemigatinib administré à des concentrations cliniquement pertinentes n'est pas un inhibiteur du CYP1A2, du CYP2B6, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2C19, du CYP2D6 ou du CYP3A4 ni un inducteur des CYP1A2, -2B6 et -3A4.

Transporteurs

Le pemigatinib est un substrat de la glycoprotéine P (gp-P) et de la protéine de résistance du cancer du sein BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*). On ne s'attend pas à ce que les inhibiteurs de la gp-P ou de la BCRP altèrent l'exposition au pemigatinib aux concentrations cliniquement pertinentes.

Le pemigatinib est un inhibiteur de la gp-P et des transporteurs OCT2 et MATE1. La modélisation MPBP suggère que le pemigatinib n'entraîne aucun changement cliniquement important dans l'exposition aux substrats de la gp-P ou des transporteurs OCT2/MATE1. L'inhibition des transporteurs OCT2/MATE1 peut augmenter le taux sérique de la créatinine.

9.5 Interactions médicament-aliment

PEMAZYRE^{MC} peut être administré avec ou sans nourriture (voir la section **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**). Le pamplemousse, le jus de

pamplemousse et les produits contenant des extraits de pamplemousse peuvent augmenter les concentrations plasmatiques du pemigatinib et doivent être évités.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions médicament-plante médicinale n'ont pas été étudiées (voir la section **9 Interactions médicamenteuses, Interactions médicament-médicament**).

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est un inducteur du CYP3A qui peut diminuer les concentrations plasmatiques du pemigatinib et doit être évité.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le pemigatinib est un inhibiteur de la protéine kinase à petite molécule des récepteurs FGFR1, -2 et -3. Le pemigatinib inhibe la phosphorylation et la voie de signalisation du FGFR et diminue de façon sélective la viabilité des cellules des lignées cellulaires cancéreuses présentant des altérations génétiques du FGFR, y compris des mutations ponctuelles, des amplifications, et des fusions ou des réarrangements. Ces altérations génétiques des gènes du FGFR entraînent l'activation de la voie de signalisation du FGFR qui favorise la prolifération et la survie des cellules malignes. Dans les lignées cellulaires cancéreuses activées par le FGFR, la concentration requise pour une inhibition de 50 % (IC₅₀) était inférieure à 2 nM. Dans certaines études précliniques, le pemigatinib a montré une activité antitumorale dans des modèles murins recevant des xénogreffes de tumeurs humaines présentant une activation des récepteurs FGFR1, FGFR2 ou FGFR3, y compris un modèle de xénogreffe d'un patient atteint d'un cholangiocarcinome qui exprimait la protéine de fusion oncogénique FGFR2-TRA2b (*Transformer-2 beta homolog*).

10.2 Pharmacodynamique

Électrophysiologie cardiaque

Aucune étude consacrée à l'intervalle QT n'a été menée. Selon l'évaluation de l'intervalle QTc chez 116 patients dans une étude ouverte à dose croissante, le pemigatinib n'a pas eu d'effet important (c.-à-d. > 20 ms) sur l'intervalle QTc.

Phosphate sérique

Le pemigatinib a augmenté le taux de phosphate sérique en raison de l'inhibition des FGFR. Chez les patients, l'augmentation du phosphate sérique avec le pemigatinib était dépendante de l'exposition et le risque d'hyperphosphatémie augmentait plus l'exposition au pemigatinib croissait. Dans les essais cliniques sur le pemigatinib, le traitement hypophosphatémiant et les modifications posologiques étaient permis pour la prise en charge de l'hyperphosphatémie.

Pour la prise en charge des élévations du phosphate, consulter le Tableau 1 (voir la section **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

10.3 Pharmacocinétique

Le pemigatinib présente une pharmacocinétique linéaire dans la plage posologique de 1 à 20 mg. Après l'administration orale de PEMAZYRE^{MC} à 13,5 mg une fois par jour, l'état d'équilibre a été atteint après 4 jours, avec un coefficient d'accumulation moyen géométrique de 1,6. Le Tableau 6 fournit les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre du pemigatinib pour la dose de 13,5 mg une fois par jour chez les patients atteints de cancer.

Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques moyens géométriques (% de CV) du pemigatinib à l'état d'équilibre suivant l'administration de PEMAZYRE^{MC} à 13,5 mg une fois par jour à des patients atteints de cancer

	C_{max} (nM)	T_{max} (h)	t_½ (h)	ASC_{0-(nM·h)}	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
État d'équilibre	236 nM (56,4)	1,1 (0,5-6) h	15,4 (51,6)	2 620 (54,1)	10,6 (54,1)	235 (60,8)

La valeur du T_{max} est la médiane (plage).

Absorption : le délai médian avant l'obtention de la concentration plasmatique maximale (T_{max}) du pemigatinib était de 1,13 (0,50-6,00) heure.

Effet de la nourriture :

Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique du pemigatinib n'a été observée après la prise d'un repas riche en gras et en calories (environ 1 000 calories, dont 150 calories provenant de protéines, 250 calories provenant de glucides et de 500 à 600 calories provenant de gras) chez les patients atteints de cancer.

Distribution : le pemigatinib est lié dans une proportion de 90,6 % aux protéines plasmatiques humaines, principalement l'albumine. Le volume de distribution apparent estimé était de 235 L (60,8 %) chez les patients atteints de cancer suivant l'administration d'une dose orale de 13,5 mg.

Métabolisme : le pemigatinib est principalement métabolisé par le CYP3A4 en conditions in vitro. Après l'administration orale d'une dose unique de 11 mg de pemigatinib radiomarqué, le pemigatinib sous forme inchangée était la principale substance médicamenteuse retrouvée dans le plasma, et aucun métabolite représentant > 10 % de la radioactivité circulante totale n'a été observé.

Élimination : la moyenne géométrique de la demi-vie d'élimination (t_½) du pemigatinib était de 15,4 (CV de 51,6 %) heures et la moyenne géométrique de la clairance apparente (CL/F) était de 10,6 L/h (CV de 54 %) avec la dose de 13,5 mg une fois par jour chez les patients atteints d'un cancer avancé.

À la suite de l'administration d'une dose orale unique de pemigatinib radiomarqué, 82,4 % de la dose a été récupérée dans les fèces (1,4 % sous forme inchangée) et 12,6 % dans les urines

(1 % sous forme inchangée).

Populations particulières et états pathologiques

Enfants (< 18 ans) : la pharmacocinétique du pemigatinib n'a pas été étudiée chez les patients pédiatriques.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : dans une évaluation pharmacocinétique de population chez des patients cancéreux, aucune relation apparente n'a été notée entre la clairance orale du pemigatinib et l'âge du patient.

Effet du poids, du sexe et de l'origine ethnique : l'analyse pharmacocinétique de population n'a montré aucun effet cliniquement pertinent du poids corporel, du sexe ou de l'origine ethnique sur les paramètres pharmacocinétiques du pemigatinib.

Grossesse et allaitement : la pharmacocinétique du pemigatinib chez les patientes qui sont enceintes ou qui allaitent n'a pas été étudiée.

Insuffisance hépatique : l'analyse pharmacocinétique de population montre que la clairance chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée n'est pas statistiquement ni significativement différente de la clairance des patients ayant une fonction hépatique normale. Une étude sur l'insuffisance hépatique a montré que la moyenne géométrique de la C_{\max} et de l' $ASC_{0-\infty}$ pour le pemigatinib chez les participants présentant une insuffisance hépatique modérée était 3,3 % plus faible et 46 % plus élevée, respectivement, que celles des participants appariés en bonne santé. La moyenne géométrique de la C_{\max} et de l' $ASC_{0-\infty}$ pour le pemigatinib chez les participants présentant une insuffisance hépatique grave était 5,8 % plus faible et 74 % plus élevée, respectivement, que celles des participants appariés en bonne santé. Les données de cette étude montrent l'augmentation cliniquement significative de l'ASC pour le pemigatinib chez les participants atteints d'insuffisance hépatique grave et la dose de PEMAZYRE^{MC} doit être réduite chez ces patients (voir la section **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières**). La différence d'exposition entre les participants atteints d'insuffisance hépatique modérée et les participants appariés en bonne santé n'est pas considérée comme significative sur le plan clinique.

Insuffisance rénale : l'analyse pharmacocinétique de population montre que la clairance chez les participants atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée n'est pas statistiquement ni significativement différente de la clairance des participants ayant une fonction rénale normale. Une étude sur l'insuffisance rénale a montré que la moyenne géométrique de la C_{\max} et de l' $ASC_{0-\infty}$ pour le pemigatinib chez les participants présentant une insuffisance rénale grave était 35,4 % plus faible et 59 % plus élevée, respectivement, que celles des participants appariés en bonne santé. La moyenne géométrique de la C_{\max} et de l' $ASC_{0-\infty}$ pour le pemigatinib chez les participants présentant une insuffisance rénale terminale avant l'hémodialyse était 22,5 % et 23,2 % plus faible, respectivement, que celles des participants appariés en bonne santé. La moyenne géométrique de la C_{\max} et de l' $ASC_{0-\infty}$ pour le pemigatinib chez les participants présentant une insuffisance rénale terminale après l'hémodialyse était 10,0 % et 8,7 % plus faible, respectivement, que celles des participants appariés en bonne santé. Les données de cette étude montrent l'augmentation cliniquement

significative de l'ASC pour le pemigatinib chez les participants atteints d'insuffisance rénale grave et la dose de PEMAZYRE^{MC} doit être réduite chez ces patients (voir la section **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières**). La différence d'exposition entre les participants atteints d'insuffisance rénale terminale avant ou après l'hémodialyse et les participants appariés en bonne santé n'est pas significative sur le plan clinique.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver les comprimés de PEMAZYRE^{MC} à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).
PEMAZYRE^{MC} doit être conservé hors de la portée et de la vue des enfants.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

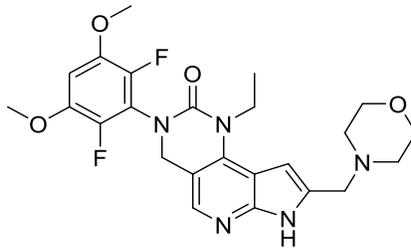
Substance pharmaceutique

Nom propre/usuel : pemigatinib

Nom chimique : 3-(2,6-difluoro-3,5-diméthoxyphényl)-1-éthyl-8-(morpholine-4-ylméthyl)-1,3,4,7-tétrahydro-2H-pyrrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidine-2-one

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₄H₂₇F₂N₅O₄ 487,5 g/mole

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : le pemigatinib est un solide blanc à blanc cassé qui n'est pas hygroscopique. Le pemigatinib a une faible solubilité dans l'eau (volume dose/solubilité > 250 mL à 37 °C) au-dessus d'un pH de 4. La solubilité dans l'eau du pemigatinib dépend du pH et diminue avec l'augmentation du pH dans l'intervalle physiologique.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'essai

Tableau 7 : Résumé des données démographiques sur les patients pour l'essai clinique sur le cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique non résécable

traité antérieurement et présentant une fusion ou un réarrangement du FGFR2

N° de l'essai	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
INCB 54828-202 (FIGHT-202) (NCT02924376)	Essai multicentrique, sans répartition aléatoire, ouvert, à cohortes multiples	PEMAZYRE ^{MC} à 13,5 mg, administré par voie orale, une fois par jour pendant 14 jours suivis d'aucune dose pendant 7 jours, en cycles de 3 semaines. PEMAZYRE ^{MC} était administré jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.	107	56 ans (26-77 ans)	42 hommes 65 femmes

La population évaluable pour l'efficacité de l'essai FIGHT-202 (NCT02924376) comprenait 107 patients atteints de cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique ayant progressé pendant ou après au moins 1 traitement antérieur et qui présentaient une fusion ou un réarrangement des FGFR2. On prévoyait que le point de rupture des fusions et des autres réarrangements concernés par l'essai se produirait dans l'intron 17/l'exon 18 du gène FGFR2, laissant le domaine kinase de FGFR2 intact. Le statut mutationnel du récepteur FGFR pour la sélection et l'inscription des patients était déterminé à l'aide d'une méthode d'analyse expérimentale validée.

Le Tableau 8 présente un résumé des données démographiques et des caractéristiques initiales de la cohorte d'efficacité principale (cohorte A).

Tableau 8 : Résumé des données démographiques sur les patients pour les essais cliniques sur INCB 54828-202 (FIGHT-202) sur le traitement du cholangiocarcinome

Variable	Cohorte A n = 107 (%)
Âge (années)	55,3 (12,02)
Moyenne (écart type)	56,0
Médiane (intervalle)	26-77
Groupe d'âge, n (%)	
< 65 ans	82 (76,6)
≥ 65 ans	25 (23,4)
Sexe, n (%)	
Homme	42 (39,3)
Femme	65 (60,7)
Origine ethnique, n (%)	
Blanc	79 (73,8)
Noir ou afro-américain	7 (6,5)
Asiatique	11 (10,3)
Autre ^a	4 (3,7)
Manquant	6 (5,6)
Indice ECOG au début de l'essai, n (%)	
0	45 (42,1)
1	57 (53,3)
2	5 (4,7)
Insuffisance rénale (grade initial) ^b	
Fonction normale	42 (39,3)
Légère	47 (43,9)
Modérée	18 (16,8)
Grave	0
Insuffisance hépatique (grade initial) ^c	
Fonction normale	48 (44,9)
Légère	52 (48,6)
Modérée	7 (6,5)
Emplacement du cholangiocarcinome	
Intrahépatique	105 (98,1)
Extrahépatique	1 (0,9)
Autre	0
Manquant	1 (0,9) ^d

Variable	Cohorte A n = 107 (%)
Maladie métastatique ^e	88 (82,2)
Maladie localement avancée	16 (15,0)

Remarque : L'affectation aux cohortes est basée sur le statut de FGF/FGFR de la tumeur, déterminé dans un laboratoire de génomique central.

Cohorte A = réarrangements ou fusions de FGFR2

^a Comprend les personnes d'origine hispanique, latino ou espagnole ou celles dont l'origine n'a pas été signalée.

^b Grade de l'insuffisance rénale initial (fonction normale, légère, modérée ou grave) basé sur le DFG_e (calculé au moyen de l'équation MDRD) : fonction rénale normale = DFG_e ≥ 90 mL/min/1,73 m²; insuffisance rénale légère = DFG_e ≥ 60 et < 90 mL/min/1,73 m²; insuffisance rénale modérée = DFG_e de ≥ 30 à < 60 mL/min/1,73 m²; insuffisance rénale grave = DFG_e < 30 mL/min/1,73 m².

^c Degré d'insuffisance hépatique selon les critères du Groupe de travail sur les maladies hépatiques du National Cancer Institute.

^d Au départ, ce patient était atteint d'un cholangiocarcinome de stade 4 (T3 N0 M1) présumé intrahépatique, avec des sites pathologiques actuels dans le foie, l'épiploon et le péritoine.

^e Les renseignements métastatiques n'ont pas pu être confirmés pour un patient et étaient manquants pour deux patients.

Les fusions et les réarrangements de FGF/FGFR analysés dans la cohorte A sont fournis dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Altérations génétiques de FGF/FGFR identifiées par un laboratoire de génomique central chez ≥ 2 patients (cohorte A)

Altération FGF/FGFR, n	Cohorte A (n = 107)
FGFR2-BICC1	31
FGFR2-S.O. ^a	5
FGFR2-KIAA1217	4
FGFR2-AHCYL1	3
FGFR2-ARHGAP24	2
FGFR2-AFF4	2
FGFR2-CCDC6	2
FGFR2-MACF1	2
FGFR2-NOL4	2
FGFR2-NRAP	2
FGFR2-PAWR	2

FGFR2-SLMAP	2
-------------	---

^a Réarrangement du FGFR2 confirmé, mais partenaire génétique non identifié/disponible.

14.2 Résultats de l'essai

Les principales mesures des résultats de l'efficacité étaient le taux de réponse objective (TRO) et la durée de la réponse (DR), toutes deux déterminées par un comité d'examen indépendant (CEI) selon les critères RECIST (v1.1).

La durée médiane du traitement était de 6,0 mois et la durée médiane du suivi de l'efficacité était de 15,4 mois.

Les résultats relatifs à l'efficacité sont résumés dans le Tableau 10.

Le délai médian avant la réponse était de 2,7 mois (plage de 0,7 à 6,9 mois).

Tableau 10 : Résultats relatifs à l'efficacité

	Cohorte A (fusion ou réarrangement de FGFR2) Population évaluable pour l'efficacité (N = 107)
TRO (IC à 95 %)	35,5 % (26,5; 45,4)
Réponse complète	2,8 %
Réponse partielle	32,7 %
Durée médiane de la réponse (mois) (IC à 95 %) ^a	9,1 (6,0; 14,5)

^a L'IC à 95 % était calculé à l'aide de la méthode de Brookmeyer et de Crowley.

TRO-RC+PR

IC = intervalle de confiance

Remarque : Les données proviennent de l'évaluation du CEI selon les critères RECIST (v1.1), et les réponses complètes et partielles sont confirmées.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Rats

Dans une étude de toxicité à doses répétées de 3 mois, du pemigatinib administré par voie orale une fois par jour a été donné à des rats à des doses allant jusqu'à 1,05 mg/kg/jour (ce qui a entraîné une exposition systémique environ 2 fois plus élevée que l'ASC chez les patients ayant reçu la dose recommandée de 13,5 mg). Des décès ont été observés au palier posologique le plus élevé (1,05 mg/kg/jour). Une toxicité a été observée à tous les paliers posologiques et comprenait une perte de poids, des cristaux cornéens bilatéraux, une minéralisation des tissus mous et vasculaires, une hyperphosphatémie et une dysplasie pharyngée et dentaire. La minéralisation des tissus mous touchait le cœur, les poumons, l'estomac, le duodénum, les reins, les muscles squelettiques, la moelle épinière et les yeux. La dysplasie dentaire se manifestait cliniquement par des incisives manquantes ou brisées. Les

aberrations du phosphate et la cristallisation cornéenne ont montré des signes de guérison après 6 semaines contrairement à la minéralisation tissulaire, la dysplasie physaire et dentaire et la perte de poids.

Singes cynomolgus

Dans une étude de toxicité à doses répétées de 3 mois, du pemigatinib administré par voie orale une fois par jour a été donné à des singes à des doses allant jusqu'à 1 mg/kg/jour (ce qui a entraîné une exposition systémique d'environ 60 % l'ASC chez les patients ayant reçu la dose recommandée de 13,5 mg). Une toxicité a été observée à tous les paliers posologiques et comprenait une hyperphosphatémie et une dysplasie physaire. La guérison était claire, mais pas entière 6 semaines après l'arrêt de l'administration. Une minéralisation des tissus mous chez les singes a été observée à 3 mg/kg/jour dans l'étude de détermination de l'intervalle de 10 jours; cette dose n'était pas tolérée et a entraîné une exposition environ 2,7 fois plus élevée que l'ASC chez les patients qui ont reçu la dose recommandée de 13,5 mg.

Cancérogénicité

Aucune étude sur la cancérogénicité du pemigatinib n'a été menée à ce jour.

Génotoxicité

Le pemigatinib ne s'est pas révélé mutagène dans une épreuve de mutagénicité bactérienne et ne s'est pas révélé clastogène dans une épreuve d'aberration chromosomique in vitro ou un test de micronoyau in vivo chez les rats.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Altération de la fertilité

Aucune étude spécialisée n'a été menée chez les animaux en vue d'évaluer si le pemigatinib affecte ou non la fertilité chez les femelles et les mâles.

Toxicité pour le développement

Le pemigatinib a été évalué chez des rats dans une étude de détermination de l'intervalle posologique portant sur la toxicocinétique et le développement embryo-fœtaux au cours de laquelle des rates gravides ont reçu des doses orales une fois par jour de 0,1, 0,3 et 1,0 mg/kg/jour de pemigatinib pendant la période d'organogenèse du jour 6 au jour 17 de gestation. Le traitement par le pemigatinib aux paliers posologiques $\geq 0,3$ mg/kg a causé 100 % de mortalité embryofœtale en raison de la perte post-implantation. Le pemigatinib a réduit le poids corporel maternel aux paliers posologiques $\geq 0,3$ mg/kg et le poids utérin des rates gravides aux paliers posologiques $\geq 0,1$ mg/kg. Au palier posologique de 0,1 mg/kg, le pemigatinib a entraîné une réduction du poids corporel du fœtus et des anomalies des vertèbres, des variations importantes dans les vaisseaux sanguins et une réduction de l'ossification des côtes et des vertèbres présacrées. L'exposition systémique (ASC) chez les rats aux doses de 0,1 mg/kg et 0,3 mg/kg est d'environ 20 % et 60 % l'ASC chez les patients ayant reçu la dose recommandée de 13,5 mg de pemigatinib, respectivement.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **PEMAZYRE^{MC}**

comprimés de pemigatinib

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **PEMAZYRE^{MC}** et lors de chaque renouvellement de prescription. Ce dépliant est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **PEMAZYRE^{MC}**

Pour quoi PEMAZYRE^{MC} est-il utilisé?

Pour l'indication suivante, PEMAZYRE^{MC} a été approuvé avec conditions (AC-C). Cela signifie qu'il a réussi l'examen de Santé Canada et qu'il peut être acheté et utilisé au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour confirmer que le médicament fonctionne bien comme prévu. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements.

PEMAZYRE^{MC} sert à traiter les adultes atteints d'un type de cancer appelé cholangiocarcinome (cancer des voies biliaires) qui :

- présente un type d'anomalie dans un gène précis appelé récepteur du facteur de croissance des fibroblastes 2 (FGFR2); **et**
- a déjà été traité;
- ne peut pas être retiré chirurgicalement;
- est à un stade avancé ou s'est propagé à d'autres parties du corps (métastatique).

Un test sera effectué pour déterminer si le cancer présente une anomalie du gène FGFR2. Cette mesure vise à s'assurer que PEMAZYRE^{MC} vous convient.

Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'autorisation de commercialisation d'un médicament au Canada.

Santé Canada délivrera un AC-C uniquement à des produits qui permettent de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie grave ou mettant la vie en danger. Ces produits doivent avoir démontré un bénéfice prometteur, être de grande qualité et être raisonnablement sûrs. De même, il doit répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûr que tout autre traitement existant.

Les fabricants de médicaments doivent convenir par écrit d'indiquer sur l'étiquette que le médicament a obtenu un AC-C, d'effectuer d'autres essais pour vérifier que le médicament

fonctionne comme il se doit, de suivre activement le rendement du médicament après sa vente et de signaler leurs conclusions à Santé Canada.

Comment PEMAZYRE^{MC} agit-il?

Les récepteurs du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR, fibroblast growth factor receptors) sont des protéines présentes à la surface des cellules. Ils aident les cellules à croître et à se diviser. Les FGFR de certaines personnes atteintes d'un cancer des voies biliaires sont plus actifs que la normale. PEMAZYRE^{MC} agit en bloquant l'activité des FGFR. L'objectif est de ralentir la croissance et la propagation des cellules cancéreuses des voies biliaires.

Quels sont les ingrédients dans PEMAZYRE^{MC}?

Ingrédients médicinaux : pemigatinib

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, glycolate d'amidon sodique

PEMAZYRE^{MC} est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés, 4,5 mg, 9 mg et 13,5 mg

Ne prenez pas PEMAZYRE^{MC} si :

- vous êtes allergique au pemigatinib ou à l'un des autres ingrédients de PEMAZYRE^{MC}, y compris les composants du contenant.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre PEMAZYRE^{MC}, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez de la difficulté à avaler des comprimés;
- vous avez des problèmes hépatiques graves;
- vous avez des problèmes rénaux graves.

Autres mises en garde à connaître :

Le traitement par PEMAZYRE^{MC} peut causer des effets secondaires graves, notamment :

- **Une hyperphosphatémie** (taux élevé de phosphate dans le sang) ou une **hypophosphatémie** (faible taux de phosphate dans le sang) : votre professionnel de la santé effectuera des analyses sanguines pour mesurer le taux de phosphate dans votre sang. Ces tests seront effectués 14 jours après le début de votre traitement par PEMAZYRE^{MC}. D'autres tests auront lieu environ toutes les 6 semaines. Si votre taux est trop élevé ou trop bas, vous pourriez devoir :
 - modifier la quantité de phosphate dans votre alimentation;
 - modifier votre dose de PEMAZYRE^{MC}; ou
 - prendre ou arrêter de prendre d'autres médicaments qui modifient la quantité de phosphate dans votre sang.

En raison du risque d'hyperphosphatémie, évitez les antiacides contenant du calcium et les suppléments à base de phosphate.

- **Un taux élevé de créatinine dans votre sang**, ce qui pourrait être un signe que vous avez des problèmes rénaux.
- **Des problèmes oculaires ou de la vision**, y compris :

- une sécheresse oculaire. Vous devrez peut-être alors utiliser des gouttes pour les yeux ou autre chose de similaire;
- une inflammation des yeux (y compris l'inflammation de la cornée, la partie avant de l'œil);
- des larmes plus abondantes;
- **Un décollement séreux de la rétine.** Ce phénomène se produit quand du liquide s'accumule dans l'œil et entraîne un décollement de la rétine. Votre professionnel de la santé examinera vos yeux et votre vision avant que vous commenciez à prendre PEMAZYRE^{MC} ainsi que tous les 2 mois pendant les 6 premiers mois de votre traitement et tous les 3 mois par la suite. Si votre vision change pendant votre traitement par PEMAZYRE^{MC}, par exemple si votre vue devient floue ou si vous voyez des lumières soudaines ou des taches noires, informez-en votre professionnel de la santé. Vous pourriez devoir consulter un spécialiste des yeux (un ophtalmologiste) immédiatement.

Consultez le tableau *Effets secondaires graves et mesures à prendre* ci-dessous pour obtenir plus de renseignements sur eux et sur d'autres effets secondaires graves.

Femmes – Grossesse et allaitement :

- Si vous êtes enceinte ou que vous pouvez tomber enceinte et/ou allaiter, vous devez discuter avec votre professionnel de la santé de certains risques particuliers.
- Vous ne devez pas être enceinte pendant la prise de PEMAZYRE^{MC}. Cela pourrait nuire à votre bébé ou provoquer une fausse couche.
- Pour les femmes pouvant avoir des enfants :
 - Votre professionnel de la santé effectuera un test de grossesse avant de commencer le traitement par PEMAZYRE^{MC}.
 - Utilisez une méthode de contraception efficace pendant votre traitement avec PEMAZYRE^{MC} et pendant un mois après votre dernière dose. Discutez avec votre professionnel de la santé des méthodes de contraception disponibles.
 - Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous tombez enceinte ou pensez l'être pendant votre traitement.
- On ne sait pas si PEMAZYRE^{MC} passe dans le lait maternel. N'allaites pas pendant la prise de PEMAZYRE^{MC} et pendant un mois après votre dernière dose. Discutez avec votre professionnel de la santé de la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant cette période.

Hommes – Grossesse :

- Utilisez une méthode de contraception efficace chaque fois que vous avez des relations sexuelles avec une femme pouvant tomber enceinte. Cela est nécessaire pendant votre traitement par PEMAZYRE^{MC} et pendant un mois après votre dernière dose.
- Informez immédiatement votre professionnel de la santé si votre partenaire pense être tombée enceinte pendant votre traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : avant d'accomplir des tâches qui peuvent nécessiter une attention particulière, attendez de savoir comment vous répondez à

PEMAZYRE^{MC}. Si vous éprouvez des problèmes de la vue, ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machinerie jusqu'à ce que les effets secondaires disparaissent.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec PEMAZYRE^{MC} :

- Les médicaments pour traiter les infections fongiques appelés itraconazole et kétoconazole par voie orale.
- Les médicaments pour traiter les infections appelés clarithromycine et érythromycine.
- Un médicament pour traiter l'infection par le VIH appelé éfavirenz.
- Un médicament pour traiter l'hypertension artérielle ou la douleur thoracique appelé diltiazem.
- Un médicament pour traiter la tuberculose et d'autres infections bactériennes appelé rifampine.
- Un remède à base de plantes principalement utilisé pour traiter la dépression appelé millepertuis.

Ne mangez pas et ne buvez pas de produits contenant du pamplemousse ou de l'extrait de pamplemousse pendant votre traitement par PEMAZYRE^{MC}. Ces derniers peuvent affecter la façon dont le médicament agit.

Comment prendre PEMAZYRE^{MC} :

- Prenez le médicament exactement comme vous l'a prescrit votre professionnel de la santé. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.
- Prenez un comprimé avec ou sans nourriture une fois par jour et à environ la même heure chaque jour.
- Prenez PEMAZYRE^{MC} tous les jours pendant 14 jours (2 semaines) consécutifs. Cette période est suivie de 7 jours (1 semaine) sans traitement (semaine sans traitement). Deux semaines de traitement et une semaine sans traitement constituent un cycle de 21 jours.
- Avalez les comprimés entiers. Ne pas écraser, croquer, diviser ou dissoudre les comprimés.

Dose habituelle : 13,5 mg par jour pendant 14 jours suivi de 7 jours sans traitement.

Vous pourriez recevoir une dose plus faible si vous prenez certains médicaments ou si vous avez des problèmes rénaux ou hépatiques graves.

Votre professionnel de la santé pourrait modifier votre dose de PEMAZYRE^{MC} ou interrompre temporairement ou de façon permanente votre traitement. Cela pourrait se produire si vous présentez certains effets secondaires ou si votre maladie s'aggrave.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de PEMAZYRE^{MC}, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si 4 heures ou plus se sont écoulées depuis le moment où vous auriez dû prendre votre dose de PEMAZYRE^{MC} ou si vous vomissez après avoir pris votre dose :

- NE COMPENSEZ PAS la dose. Sautez-la et prenez votre prochaine dose à l'heure habituelle. Ne prenez pas une dose supplémentaire le lendemain pour compenser la dose oubliée.

Si moins de 4 heures se sont écoulées depuis le moment où vous auriez dû prendre votre dose, prenez-la dès que vous pensez à le faire. Prenez votre prochaine dose à l'heure habituelle.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PEMAZYRE^{MC}?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez PEMAZYRE^{MC}. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- perte de cheveux
- croissance anormale des cheveux
- sensation de fatigue
- étourdissements
- maux de tête
- saignements de nez
- fièvre
- diminution de l'appétit
- sens du goût altéré
- brûlures d'estomac ou indigestion
- sécheresse buccale
- plaies dans la bouche
- nausées
- vomissements
- constipation
- diarrhée
- douleur abdominale
- douleur au dos
- douleur dans les bras ou les jambes
- douleur et raideur musculaire
- enflure des bras et des jambes
- perte de poids

PEMAZYRE^{MC} peut entraîner des résultats anormaux des analyses sanguines. Votre professionnel de la santé effectuera des analyses sanguines pendant votre traitement et interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement.
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANTS			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement.
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Hyperphosphatémie (taux élevé de phosphate dans le sang) : crampes et picotements musculaires		✓	
Hypophosphatémie (faible taux de phosphate dans le sang) : faiblesse et douleur musculaire, confusion, convulsions, urine de la couleur du thé, problèmes cardiaques ou respiratoires		✓	
Problèmes au niveau des ongles ou de la peau : ongles s'éloignant de leur base; douleur aux ongles, ongles qui se cassent, peau infectée autour des ongles; changements de couleur ou de texture, peau sèche		✓	
Érythrodysesthésie palmo-plantaire (syndrome main-pied) : enflure, desquamation ou sensibilité, principalement sur les mains et les pieds		✓	
Arthralgie : douleur articulaire		✓	
Infection des voies urinaires (infection de l'appareil urinaire) : douleur ou sensation de brûlure en urinant, miction fréquente, sang dans l'urine		✓	
Déshydratation : sensation de soif, miction peu fréquente, étourdissements ou fatigue, urine jaune foncé, bouche et lèvres sèches		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement.
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Hypercalcémie (taux élevé de calcium dans le sang) : augmentation de la production d'urine, augmentation de la soif, nausées, faiblesse, confusion		✓	
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : fatigue, faiblesse, perte d'énergie, fréquence cardiaque rapide, teint pâle, essoufflement		✓	
Hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang) : nausées, vomissements, fatigue, maux de tête, confusion, convulsions		✓	
COURANTS			
Problèmes de vue, y compris décollement séreux de la rétine (quand du liquide s'accumule sous la rétine) : vision floue, taches noires, lumière soudaine, inflammation de la cornée, sécheresse oculaire		✓	
Trichiasis : des cils poussent vers l'œil		✓	
Problèmes rénaux : urine en faible quantité, nausées, enflure des jambes et des chevilles, confusion, difficulté à respirer		✓	
Cholangite (infection des voies biliaires) : douleur abdominale, fièvre, frissons, jaunisse (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux), nausées, vomissements		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement.
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Épanchement pleural (accumulation de liquide entre les tissus qui tapissent les poumons)		✓	
Syndrome de glissement (un déclin chez les adultes souvent associé à une fragilité physique, à une incapacité fonctionnelle et/ou à une déficience neuropsychiatrique) : perte de poids, faiblesse, diminution de l'activité physique, difficulté à prendre soin de soi-même, changement de l'état mental		✓	
Sepsie (une maladie grave causée par une infection et la réponse de l'organisme à une infection pouvant entraîner un dysfonctionnement organique) : faible tension artérielle, fréquence cardiaque rapide, fièvre, diminution de la miction, difficulté à respirer, changement de l'état mental.		✓	
Obstruction intestinale (une interruption du transit intestinal) : douleur ou distension abdominale, nausées, vomissements		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement.
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Obstruction des voies biliaires (blocage des voies biliaires, qui transportent la bile du foie à la vésicule biliaire et à l'intestin grêle) : douleur abdominale, urine foncée, fièvre, démangeaisons, jaunisse (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux), nausées, vomissements, selles pâles		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;
- Téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conservez PEMAZYRE^{MC} entre 15 °C et 30 °C.

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

Pour en savoir davantage au sujet de PEMAZYRE^{MC} :

- Consultez votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada, le site Web du fabricant (www.incytebiosciences.ca) ou peut être obtenu en téléphonant au 1 833 309-2759.

Le présent dépliant a été rédigé par Incyte Corporation.
Wilmington, DE 19803, États-Unis.

Dernière révision : 8 septembre 2021