

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 416, cod (L01EN02): DCI PEMIGATINIBUM

I. Indicația terapeutică: (face obiectul unui contract cost volum)

Pemigatinibum administrat în monoterapie este indicat pentru pentru tratamentul adulților cu colangiocarcinom local avansat sau metastazat cu o fuziune sau o rearanjare a receptorului factorului de creștere a fibroblastelor tip 2 (FGFR2), care a progresat după cel puțin o linie anterioară de terapie sistemică.

II. Criterii de includere:

- Pacienți diagnosticați histopatologic cu colangiocarcinom nerezecabil sau metastatic.
- Rearanjare a receptorului factorului de creștere a fibroblastelor tip 2 (FGFR2) printr-un test diagnostic adecvat.
- Progresie după cel puțin 1 linie de terapie sistemică pentru boală avansată (nerezecabilă sau metastatică).
- ECOG 0-2.

III. Criterii de excludere:

- Absența rearanjării receptorului factorului de creștere a fibroblastelor tip 2 (FGFR2).
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Utilizarea concomitentă cu sunătoare.

IV. Doze si mod de administrare:

Doza recomandată este de 13,5 mg pemigatinib administrat o dată pe zi timp de 14 zile, urmată de 7 zile fără terapie. Comprimatele trebuie luate la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Pacienții nu trebuie să zdrobească, să mestece, să divizeze sau să dizolve comprimatele. Pemigatinib poate fi luat cu sau fără alimente.

Dacă o doză de pemigatinib este omisă cu 4 sau mai multe ore sau dacă apar vărsături după administrarea unei doze, nu trebuie administrată o doză suplimentară, iar administrarea trebuie reluată cu următoarea doză programată.

La toți pacienții, trebuie inițiată o dietă săracă în fosfați atunci când valoarea serică a fosfaților este $>5,5$ mg/dl, iar adăugarea unei terapii de scădere a valorii serice a fosfaților trebuie luată în considerare atunci când valoarea serică este >7 mg/dl. Doza de scădere a valorii serice a fosfaților trebuie ajustată până când valoarea serică a fosfaților revine la <7 mg/dl.

Hiperfosfatemia prelungită poate cauza precipitarea cristalelor de calciu-fosfat care poate conduce la hipocalcemie, mineralizarea țesuturilor moi, crampe musculare, activitate convulsivă, prelungirea intervalului QT și aritmii.

Întreruperea terapiei și a dietei de reducere a fosfatului trebuie luată în considerare în timpul pauzelor de Pemigatinib sau dacă valoarea serică a fosfatului scade sub intervalul normal. Hipofosfatemia severă poate prezenta confuzie, crize convulsive, constatări neurologice focale, insuficiență cardiacă, insuficiență respiratorie, slăbiciune musculară, rabdomioliză și anemie hemolitică.

V. Modificările dozei:

Ajustarea dozei din cauza interacțiunii medicamentoase

Utilizarea concomitentă de pemigatinib cu inhibitori puternici ai CYP3A4 Dacă este necesară administrarea concomitentă a unui inhibitor puternic al CYP3A4, doza pacienților cărora li se administrează 13,5 mg pemigatinib o dată pe zi trebuie redusă la 9 mg o dată pe zi, iar doza pacienților cărora li se administrează 9 mg pemigatinib o dată pe zi trebuie redusă la 4,5 mg o dată pe zi.

Gestionarea toxicităților

Modificarea dozei sau întreruperea administrării dozelor trebuie luată în considerare pentru abordarea terapeutică a toxicității.

Nivelurile de reducere a dozei de Pemigatinib sunt rezumate în tabelul 1.

Tabelul 1. Trepte recomandate de scădere a dozei de pemigatinib:

Doza	Trepte de scădere a dozei	
	Prima	A doua
13,5 mg pe cale orală, o dată pe zi, timp de 14 zile, urmată de 7 zile fără terapie	9 mg pe cale orală, o dată pe zi, timp de 14 zile, urmată de 7 zile fără terapie	4,5 mg pe cale orală, o dată pe zi, timp de 14 zile, urmată de 7 zile fără terapie

Tratamentul trebuie întrerupt definitiv dacă pacientul nu poate tolera 4,5 mg de pemigatinib o dată pe zi.

Atenționări și precauții speciale

Hiperfosfatemie

Hiperfosfatemia este un efect farmacodinamic preconizat la administrarea de pemigatinib. Hiperfosfatemia prelungită poate cauza precipitarea cristalelor de calciu-fosfat care poate duce la hipocalcemie, mineralizare a țesuturilor moi, anemie, hiperparatiroidism secundar, crampe musculare, activitate convulsivă, prelungirea intervalului QT și aritmii.

Mineralizarea țesuturilor moi, inclusiv calcifierea și calcinoza cutanată, au fost observate la tratamentul cu pemigatinib.

Recomandările pentru abordarea terapeutică a hiperfosfatemiei includ restricția fosfatului alimentar, administrarea terapiei de reducere a fosfatului și ajustarea dozei atunci când este cazul (vezi RCP).

Hipofosfatemie

Întreruperea terapiei și a dietei de reducere a nivelului de fosfat trebuie luată în considerare în timpul pauzelor de tratament cu pemigatinib sau dacă valoarea fosfatului seric scade sub intervalul normal.

Hipofosfatemia severă se poate manifesta prin confuzie, crize convulsive, semne neurologice focale, insuficiență cardiacă, insuficiență respiratorie, slăbiciune musculară, rabdomioliză și anemie hemolitică.

Pentru pacienții care prezintă hiperfosfatemie sau hipofosfatemie, se recomandă monitorizarea atentă și urmărirea atentă în ceea ce privește tulburărilor demineralizare osoasă.

Dezlipirea seroasă a retinei

Pemigatinibul poate cauza dezlipirea seroasei retiniene, care se poate manifesta prin simptome precum vedere încețoșată, corpi flotanți în câmpul vizual sau fotopsia.

Acest lucru poate afecta capacitatea unora dintre pacienți de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Examinarea oftalmologică, inclusiv tomografia în coerență optică (OCT) trebuie efectuată înainte de inițierea terapiei și o dată la 2 luni în primele 6 luni de tratament, la fiecare 3 luni după aceea și urgent în orice moment pentru simptome vizuale.

Pentru dezlipirea seroasei retiniene, trebuie respectate indicațiile privind ajustarea dozei (vezi RCP).

Trebuie să se ia în considerare cu atenție pacienții care prezintă tulburări oculare clinic semnificative, cum sunt afecțiunile retiniene, inclusiv, dar fără a se limita la, corioretinita seroasă centrală, degenerescenta maculară/retiniană, retinopatia diabetică și dezlipirea anterioară a retinei.

Ochi uscați

Pemigatinibul poate produce uscăciunea ochilor. Pacienții trebuie să folosească produse cu efect emolient ocular pentru a preveni sau trata ochiul uscat, după caz.

Combinație cu inhibitori ai pompei de protoni

Utilizarea concomitentă a pemigatinibului cu inhibitori ai pompei de protoni trebuie evitată.

Combinație cu inhibitori puternici ai CYP3A4

Utilizarea concomitentă de pemigatinib cu inhibitori puternici ai CYP3A4 necesită ajustarea dozei (vezi RCP).

Combinație cu inductori puternici sau moderați ai CYP3A4

Utilizarea concomitentă de pemigatinib cu inductori puternici sau moderați ai CYP3A4 nu este recomandată.

Grupe speciale de pacienți:

Vârstnici

Doza de pemigatinib este identică la vârstnici și la adulți tineri.

Insuficiență renală

Ajustarea dozei nu este necesară pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată sau boală renală în stadiu terminal (ESRD) în hemodializă.

Pentru pacienții cu insuficiență renală severă, doza pacienților care iau 13,5 mg de pemigatinib o dată pe zi trebuie scăzută la 9 mg o dată pe zi, iar doza pacienților care iau 9 mg de pemigatinib o dată pe zi trebuie scăzută la 4,5 mg o dată pe zi.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă, doza pacienților care iau 13,5 mg de pemigatinib o dată pe zi trebuie scăzută la 9 mg o dată pe zi, iar doza pacienților care iau 9 mg de pemigatinib o dată pe zi trebuie scăzută la 4,5 mg o dată pe zi.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice)
- Toxicitate inacceptabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

VII. Prescriptori:

Medici cu specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnați.”