

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Inrebic 100 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține diclorhidrat de fedratinib monohidrat echivalent cu fedratinib 100 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Capsule opace de culoare brun-roșiatic, 21,4 - 22,0 mm (dimensiunea 0), inscripționate cu „FEDR” pe capac și cu „100 mg” pe corp, cu cerneală albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Inrebic este indicat pentru tratamentul splenomegaliei sau al simptomelor asociate bolii la pacienții adulți cu mielofibroză primară, mielofibroză post-policitemie vera sau mielofibroză post-trombocitemie esențială care nu au fost expuși anterior la inhibitori ai familiei Janus kinazelor (JAK) sau care au fost tratați cu ruxolitinib.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Inrebic trebuie început și monitorizat de către un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Doze

Pacienții care urmează tratament cu ruxolitinib, înainte de începerea tratamentului cu Inrebic, trebuie să reducă treptat și să oprească ruxolitinib în conformitate cu informațiile de prescriere a ruxolitinibului.

Testarea inițială a concentrațiilor de tiamină (vitamina B1), hemoleucogramei complete, profilului hepatic, amilazei/lipazei, azotului ureic sanguin (BUN) și a creatininei trebuie să se efectueze înainte de începerea tratamentului cu Inrebic, periodic în timpul tratamentului și conform indicațiilor clinice. Tratamentul cu Inrebic nu trebuie inițiat la pacienții cu deficit de tiamină, până când concentrațiile de tiamină nu sunt corectate (vezi pct. 4.4). Începerea tratamentului cu Inrebic nu este recomandată la pacienții cu un număr inițial de trombocite sub $50 \times 10^9/l$ și $NAN < 1,0 \times 10^9/l$.

Se recomandă utilizarea profilactică a antiemeticelelor conform practicii locale, în primele 8 săptămâni de tratament, și continuată ulterior după cum este indicat clinic (vezi pct. 4.4). Administrarea Inrebic împreună cu o masă bogată în grăsimi poate reduce incidența evenimentelor de greață și vărsături.

Doza recomandată de Inrebic este de 400 mg o dată pe zi.

Tratamentul poate fi continuat atât timp cât pacienții obțin beneficii clinice. Trebuie luate în considerare modificări ale dozei în cazul toxicităților hematologice și non-hematologice (Tabelul 1). Inrebic trebuie oprit la pacienții care nu pot tolera o doză de 200 mg o dată pe zi.

Dacă o doză este omisă, următoarea doză programată trebuie luată în ziua următoare. Nu trebuie luate capsule suplimentare pentru a compensa doza uitată.

Modificări ale dozei

Modificările dozei în cazul toxicităților hematologice, toxicităților non-hematologice și tratamentul encefalopatiei Wernicke (EW) sunt prezentate în Tabelul 1.

Administrarea dozei în funcție de concentrațiile de tiamină

Înainte de începerea tratamentului și în timpul tratamentului, concentrațiile de tiamină trebuie completate dacă sunt scăzute. Pe durata tratamentului, tuturor pacienților trebuie să li se administreze zilnic în scop profilactic 100 mg de tiamină pe cale orală și trebuie să li se evalueze concentrațiile de tiamină.

Modificările dozei în cazul utilizării concomitente de inhibitori puternici CYP3A4

Dacă utilizarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP3A4 nu poate fi evitată, doza de Inrebic trebuie redusă la 200 mg. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție (de exemplu, cel puțin săptămânal) pentru siguranță (vezi pct. 4.4 și 4.5).

În cazurile în care administrarea concomitentă a unui inhibitor puternic al CYP3A4 este oprită, doza de Inrebic trebuie crescută la 300 mg o dată pe zi în primele două săptămâni după oprirea administrării inhibitorului CYP3A4 și apoi la 400 mg o dată pe zi, după cum este tolerată. Trebuie efectuate ajustări suplimentare ale dozei, după cum este necesar, pe baza monitorizării siguranței și eficacității asociate cu Inrebic.

Creșterea dozei

Dacă reacția adversă atribuită Inrebic care a dus la o reducere a dozei este controlată cu tratamentul eficient, iar toxicitatea este rezolvată timp de cel puțin 28 de zile, nivelul dozei poate fi modificat cu un nivel de doză mai mare pe lună, până la nivelul inițial al dozei. Creșterea dozei până la nivelul său inițial nu este recomandată dacă reducerea dozei a fost cauzată de o toxicitate non-hematologică de gradul 4, o creștere $\geq$ grad 3 a concentrațiilor alanin aminotransferazei (ALT), aspartat aminotransferazei (AST) sau bilirubinei totale sau de reapariția unei toxicități hematologice de gradul 4.

Tabelul 1: Reduceri ale dozei în cazul toxicităților hematologice, toxicităților non-hematologice emergente terapeutic și tratamentul encefalopatiei Wernicke

Toxicitate hematologică	Reducerea dozei
Trombocitopenie de gradul 3 cu hemoragie activă (număr trombocite $< 50 \times 10^9/l$) sau trombocitopenie de gradul 4 (număr de trombocite $< 25 \times 10^9/l$)	Se întrerupe administrarea dozelor de Inrebic până la remiterea la $\leq$ gradul 2 (număr de trombocite $< 75 \times 10^9/l$) sau la nivelul inițial. Se reia doza cu 100 mg o dată pe zi sub ultima doză administrată.
Neutropenie de gradul 4 (număr absolut de neutrofile [NAN] $< 0,5 \times 10^9/l$)	Se întrerupe administrarea dozelor de Inrebic până la remiterea la $\leq$ gradul 2 (NAN $< 1,5 \times 10^9/l$) sau la nivelul inițial. Se reia doza cu 100 mg o dată pe zi sub ultima doză administrată. Factorii de creștere granulocitară pot fi utilizați la latitudinea medicului (vezi pct. 4.4 și 4.5).
Anemie de gradul 3 și peste, indicație de transfuzie (concentrație a hemoglobinei $< 8,0 \text{ g/dl}$)	Se întrerupe administrarea dozelor de Inrebic până la remiterea la $\leq$ gradul 2 (concentrație a hemoglobinei $< 10,0 \text{ g/dl}$) sau la nivelul inițial. Se reia doza cu 100 mg o dată pe zi sub ultima doză administrată.
Recurența toxicității hematologice de gradul 4	Se oprește tratamentul cu Inrebic la latitudinea medicului.
Toxicitate non-hematologică	Reducerea dozei
Greață, vărsături sau diaree $\geq$ gradul 3, care nu răspund la măsuri de susținere în interval de 48 de ore	Se întrerupe administrarea dozelor de Inrebic până la remiterea la $\leq$ gradul 1 sau la nivelul inițial. Se reia doza cu 100 mg o dată pe zi sub ultima doză administrată.
ALT/AST ($> 5,0$ până la $20,0 \times$ limita superioară a normalului [LSN]) sau bilirubina ($> 3,0$ până la $10,0 \text{ LSN}$) $\geq$ gradul 3	Se întrerupe administrarea dozelor de Inrebic până la remiterea la $\leq$ gradul 1 ((AST/ALT $> \text{LSN} - 3,0 \times \text{LSN}$) sau bilirubină ($> \text{LSN} - 1,5 \times \text{LSN}$)) sau la nivelul inițial. Se reia doza cu 100 mg o dată pe zi sub ultima doză administrată. Se monitorizează concentrațiile ALT, AST și ale bilirubinei (totale și directe) o dată la 2 săptămâni timp de cel puțin 3 luni după reducerea dozei. În cazul reapariției unei creșteri de gradul 3 sau peste, se oprește tratamentul cu Inrebic.
amilază/lipază $\geq$ gradul 3 ($> 2,0$ până la $5,0 \times \text{LSN}$)	Se întrerupe administrarea dozelor de Inrebic până la remiterea la $\leq$ gradul 1 ($> \text{LSN} - 1,5 \times \text{LSN}$) sau la nivelul inițial. Se reia doza cu 100 mg o dată pe zi sub ultima doză administrată. Se monitorizează amilaza/lipaza o dată la 2 săptămâni timp de cel puțin 3 luni după reducerea dozei. În cazul reapariției unei creșteri de gradul 3 sau peste, se oprește tratamentul cu Inrebic.
Alte toxicități non-hematologice $\geq$ gradul 3	Se întrerupe administrarea dozelor de Inrebic până la remiterea la $\leq$ gradul 1 sau la nivelul inițial. Se reia doza cu 100 mg o dată pe zi sub ultima doză administrată.

Gestionarea concentrațiilor de tiamină și tratamentul encefalopatiei Wernicke	Reducerea dozei
În cazul concentrațiilor de tiamină < intervalul normal (74 până la 222 nmol/l), dar ≥ 30 nmol/l fără semne sau simptome de EW	Se întrerupe tratamentul cu Inrebic. Se administrează doze de 100 mg o dată pe zi, pe cale orală, până când concentrațiile de tiamină sunt restabilite la intervalul normal*. Se poate lua în considerare reluarea tratamentului cu Inrebic atunci când concentrațiile de tiamină se încadrează în intervalul normal*.
În cazul concentrațiilor de tiamină < 30 nmol/l fără semne sau simptome de EW	Se întrerupe tratamentul cu Inrebic. Se începe tratamentul cu tiamină parenterală la doze terapeutice până când concentrațiile de tiamină sunt restabilite la intervalul normal*. Se poate lua în considerare reluarea tratamentului cu Inrebic atunci când concentrațiile de tiamină se încadrează în intervalul normal*.
În cazul semnelor sau simptomelor de EW, indiferent de concentrațiile de tiamină	Se oprește tratamentul cu Inrebic și se administrează imediat tiamină parenterală la doze terapeutice.

*intervalul normal poate diferi în funcție de metodele utilizate de laborator.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Pentru pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei [ClCr] 15 ml/min până la 29 ml/min, calculat prin metoda Cockcroft-Gault [C-G]), doza trebuie redusă la 200 mg. Nu se recomandă modificarea dozei inițiale pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (ClCr 30 ml/min până la 89 ml/min, calculat prin metoda C-G). Din cauza creșterii potențiale a expunerii, pacienții cu insuficiență renală moderată preexistentă pot necesita monitorizarea siguranței cel puțin o dată pe săptămână și, dacă este necesar, modificarea dozei pe baza reacțiilor adverse.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară nicio modificare a dozei inițiale pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă, pe baza clasificării Child-Pugh.

Vârstnici

Nu sunt necesare ajustări suplimentare ale dozei la pacienții vârstnici (cu vârsta > 65 de ani).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Inrebic la copii și adolescenți cu vârsta până la 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Inrebic este pentru administrare orală.

Capsulele nu trebuie desfăcute, sparte sau mestecate. Acestea trebuie înghițite întregi, preferabil cu apă, și pot fi luate cu sau fără alimente. Administrarea împreună cu o masă bogată în grăsimi poate reduce incidența evenimentelor de greață și vărsături, prin urmare, se recomandă administrarea împreună cu alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Sarcina (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Encefalopatie, inclusiv encefalopatie Wernicke

Au fost raportate cazuri de encefalopatie gravă și letală, inclusiv Wernicke, la pacienții la care se administrează Inrebic. Encefalopatia Wernicke reprezintă o urgență neurologică care rezultă din deficiența de tiamină (vitamina B1). Semnele și simptomele encefalopatiei Wernicke pot include ataxie, modificări ale stării mintale și oftalmoplegie (de exemplu, nistagmus, diplopie). Orice modificare a stării mintale, confuzie sau afectarea memoriei trebuie să reprezinte un motiv de îngrijorare pentru o potențială encefalopatie, inclusiv Wernicke, și trebuie să determine o evaluare completă, inclusiv un examen neurologic, evaluarea concentrațiilor de tiamină și imagistică (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Concentrațiile de tiamină și starea nutrițională ale pacienților trebuie evaluate înainte de începerea tratamentului cu Inrebic. Tratamentul cu Inrebic nu trebuie început la pacienții cu deficit de tiamină. Înainte de începerea tratamentului, concentrațiile de tiamină trebuie completate dacă sunt scăzute. Pe durata tratamentului, tuturor pacienților trebuie să li se administreze în scop profilactic tiamină pe cale orală și trebuie să li se evalueze concentrațiile de tiamină conform indicațiilor clinice. Dacă se suspectează encefalopatia, tratamentul cu Inrebic trebuie oprit imediat și trebuie început tratamentul cu tiamină parenterală în timp ce evaluați toate cauzele posibile. Pacienții trebuie monitorizați până când la remiterea sau ameliorarea simptomelor și normalizarea concentrațiilor de tiamină (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Anemie, trombocitopenie și neutropenie

Tratamentul cu Inrebic poate cauza anemie, trombocitopenie și neutropenie. Hemoleucograma completă trebuie efectuată la momentul inițial, periodic în timpul tratamentului și conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.2 și 4.8). Inrebic nu a fost studiat la pacienți cu un număr inițial de trombocite $< 50 \times 10^9/l$ și $NAN < 1,0 \times 10^9/l$.

Anemie

Anemia apare în general în primele 3 luni de tratament. Pacienții cu o concentrație a hemoglobinei sub 10,0 g/dl la începutul terapiei sunt mai predispuși să manifeste anemie de gradul 3 sau peste în timpul tratamentului și trebuie monitorizați cu atenție (de exemplu, săptămânal pentru prima lună, până la ameliorarea valorilor hemoglobinei). Pacienții care manifestă anemie pot necesita transfuzii de sânge. Luați în considerare reducerea dozei pentru pacienții care manifestă anemie, în special pentru cei care devin dependenți de transfuziile de eritrocite (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Trombocitopenie

Trombocitopenia apare în general în primele 3 luni de tratament. Pacienții cu un număr scăzut de trombocite ($< 100 \times 10^9/l$) la începutul terapiei sunt mai predispuși să manifeste trombocitopenie de gradul 3 sau peste în timpul tratamentului și trebuie monitorizați cu atenție (de exemplu, săptămânal pentru prima lună, până la ameliorarea numărului de trombocite) (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Trombocitopenia este în general reversibilă și, de obicei, este gestionată cu tratament de susținere, cum ar fi întreruperile dozei, reducerea dozei și/sau transfuziile de trombocite, dacă este necesar. Pacienții trebuie să fie informați cu privire la riscul crescut de sângerare asociat trombocitopeniei.

Neutropenie

Neutropenia a fost în general reversibilă și a fost gestionată prin întreruperea temporară a tratamentului cu Inrebic (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Evenimente gastrointestinale

Greața, vărsăturile și diareea sunt printre cele mai frecvente reacții adverse la pacienții tratați cu Inrebic. Majoritatea reacțiilor adverse sunt de gradul 1 sau 2 și apar de obicei în primele 2 săptămâni de tratament. Luați în considerare administrarea profilactică a terapiei antiemetice adecvate (de exemplu, antagoniști ai receptorului 5-HT₃) în timpul tratamentului cu Inrebic. Tratați cu

promptitudine diareea cu medicamente antidiareice la primul debut al simptomelor. Pentru cazurile de greață, vărsături și diaree de gradul 3 sau peste care nu răspund la măsuri de susținere în interval de 48 de ore, administrarea dozelor de Inrebic trebuie întreruptă până la remiterea la gradul 1 sau mai mic/nivelul inițial. Doza trebuie reluată cu 100 mg o dată pe zi sub ultima doză administrată. Concentrațiile de tiamină trebuie monitorizate și recomplete, după caz (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Toxicitate hepatică

S-au raportat creșteri ale ALT și AST în asociere cu tratamentul cu Inrebic și s-a raportat un caz de insuficiență hepatică. Pacienților trebuie să li se monitorizeze funcția hepatică la momentul inițial, cel puțin lunar în primele 3 luni, periodic în timpul tratamentului și conform indicațiilor clinice. După observarea toxicității, pacienții trebuie monitorizați cel puțin o dată la 2 săptămâni până la rezolvare. Creșterile ALT și AST au fost în general reversibile odată cu modificările dozei sau oprirea definitivă a tratamentului (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Creșteri ale amilazei/lipazei

S-au raportat creșteri ale amilazei și/sau lipazei în asociere cu tratamentul cu Inrebic și s-a raportat un caz de pancreatită. Pacienților trebuie să li se monitorizeze amilaza și lipaza la momentul inițial, cel puțin lunar în primele 3 luni, periodic în timpul tratamentului și conform indicațiilor clinice. După observarea toxicității, pacienții trebuie monitorizați cel puțin o dată la 2 săptămâni până la rezolvare. Pentru amilaza și/sau lipaza de gradul 3 sau peste, se recomandă modificări ale dozei (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Creșterea creatininei

S-au raportat creșteri ale creatininei în asociere cu tratamentul cu Inrebic (vezi pct. 4.8). Pacienților trebuie să li se monitorizeze concentrațiile de creatinină la momentul inițial, cel puțin lunar în primele 3 luni, periodic în timpul tratamentului și conform indicațiilor clinice. Pentru insuficiența renală severă (ClCr 15 ml/min până la 29 ml/min, calculat prin metoda C-G), se recomandă modificări ale dozei (vezi pct. 4.2).

Interacțiuni

Administrarea concomitentă de Inrebic și inhibitori puternici ai CYP3A4 crește expunerea la Inrebic. Expunerea crescută la Inrebic poate crește riscul de reacții adverse. În locul inhibitorilor puternici ai CYP3A4, luați în considerare terapii alternative care nu inhibă puternic activitatea CYP3A4. Dacă inhibitorii puternici ai CYP3A4 nu pot fi înlocuiți, doza de Inrebic trebuie redusă când este administrată concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol, ritonavir). Pacienții trebuie monitorizați cu atenție (de exemplu, cel puțin săptămânal) pentru siguranță. Administrarea concomitentă prelungită a unui inhibitor moderat al CYP3A4 poate impune monitorizarea de siguranță atentă și, dacă este necesar, modificări ale dozelor în funcție de reacțiile adverse (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Medicamentele care inhibă simultan CYP3A4 și CYP2C19 (de exemplu, fluconazol, fluvoxamină) sau asocierea de inhibitori ai CYP3A4 și CYP2C19 pot crește expunerea la Inrebic. Prin urmare, pacienții cărora li se administrează concomitent inhibitori duali ai CYP3A4 și ai CYP2C19 pot necesita o monitorizare mai atentă a siguranței și, dacă este necesar, modificări ale dozei de Inrebic pe baza reacțiilor adverse (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Medicamentele care induc puternic sau moderat CYP3A4 (de exemplu, fenitoină, rifampicină, efavirenz) pot reduce expunerea la Inrebic și trebuie evitate la pacienții cărora li se administrează Inrebic (vezi pct. 4.5).

Dacă Inrebic trebuie administrat concomitent cu un substrat al CYP3A4 (de exemplu, midazolam, simvastatină), CYP2C19 (de exemplu, omeprazol, S-mefenitoină) sau CYP2D6 (de exemplu, metoprolol, dextrometorfan), se vor efectua modificări ale dozelor din medicamentele administrate

concomitent după cum este necesar și se va asigura monitorizarea atentă a siguranței și eficacității (vezi pct. 4.5).

Dacă Inrebic trebuie administrat concomitent cu substanțe care sunt excretate renal prin intermediul transportorului de cationi organici (TCO) 2 și transportorului polimedament și de extruziune a toxinelor (MATE) 1/2-K (de exemplu, metformin), trebuie luate măsuri de precauție și să se facă modificări ale dozei, după cum este necesar (vezi pct. 4.5).

Utilizarea concomitentă a factorilor de creștere hematopoietică cu Inrebic nu a fost studiată. Nu se cunosc siguranța și eficacitatea acestei administrări concomitente (vezi pct. 4.5 și 4.2).

Evenimente adverse cardiovasculare majore (EACM)

Într-un studiu randomizat, controlat cu comparator activ, de mari proporții, efectuat cu tofacitinib (un alt inhibitor JAK) la pacienții cu poliartrită reumatoidă cu vârsta de 50 de ani și peste, cu cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, s-a observat o rată mai mare de evenimente adverse cardiovasculare majore (EACM), definite ca deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic (IM) neletal și accident vascular cerebral neletal, în cazul administrării de tofacitinib, comparativ cu inhibitorii de TNF.

La pacienții cărora li s-a administrat Inrebic au fost raportate evenimente EACM. Înainte de începerea sau continuarea terapiei cu Inrebic, trebuie avute în vedere beneficiile și riscurile pentru fiecare pacient în parte, în special la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, la pacienții care fumează de mult timp sau care s-au lăsat după o perioadă lungă de fumat și la pacienții cu antecedente de boală cardiovasculară aterosclerotică sau alți factori de risc cardiovascular.

Tromboză

Într-un studiu randomizat, controlat cu comparator activ, de mari proporții, efectuat cu tofacitinib (un alt inhibitor JAK) la pacienții cu poliartrită reumatoidă cu vârsta de 50 de ani și peste, cu cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, s-a observat o rată mai mare, dependentă de doză, de evenimente tromboembolice venoase (ETV), inclusiv tromboză venoasă profundă (TVP) și embolie pulmonară (EP), în cazul administrării de tofacitinib, comparativ cu inhibitorii de TNF.

La pacienții cărora li s-a administrat Inrebic au fost raportate evenimente de tromboză venoasă profundă (TVP) și embolie pulmonară (EP). Înainte de începerea sau continuarea terapiei cu Inrebic, trebuie avute în vedere beneficiile și riscurile pentru fiecare pacient în parte, în special la pacienții cu factori cardiovasculari (vezi și pct. 4.4 „Evenimente adverse cardiovasculare majore (EACM)”).

La pacienții cu factori de risc pentru ETV cunoscuți, alții decât factorii de risc cardiovascular sau de afecțiuni maligne, Inrebic trebuie utilizat cu prudență. Factorii de risc pentru ETV, alții decât factorii de risc cardiovascular sau de afecțiuni maligne, includ ETV în antecedente, pacienți supuși unei intervenții chirurgicale majore, pacienți imobilizați, utilizarea contraceptivelor hormonale combinate sau a terapiei de substituție hormonală și tulburarea de coagulare ereditară.

Pacienții trebuie reevaluați periodic în timpul tratamentului cu Inrebic pentru a evalua modificările riscului de ETV.

Pacienții care prezintă semne și simptome de ETV trebuie evaluați cu promptitudine și tratamentul cu Inrebic trebuie oprit la pacienții cu suspiciune de ETV, indiferent de doză.

Afecțiuni maligne secundare

Într-un studiu randomizat, controlat cu comparator activ, de mari proporții, efectuat cu tofacitinib (un alt inhibitor JAK) la pacienții cu poliartrită reumatoidă cu vârsta de 50 de ani și peste, cu cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, s-a observat o rată mai mare de afecțiuni maligne, în special

cancer pulmonar, limfom și cancer cutanat non-melanom (CPNM), în cazul administrării de tofacitinib, comparativ cu inhibitorii de TNF.

La pacienții cărora li s-au administrat inhibitori JAK, inclusiv Inrebic, au fost raportate limfom și alte afecțiuni maligne. Înainte de începerea sau continuarea terapiei cu Inrebic, trebuie avute în vedere beneficiile și riscurile pentru fiecare pacient în parte, în special la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste și la pacienții care fumează de mult timp sau care au renunțat, după o perioadă lungă de fumat.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Experiența la grupa de vârstă 75 de ani și peste este limitată. În studiile clinice, 13,8% (28/203) dintre pacienții tratați cu Inrebic aveau vârsta de 75 de ani și peste, iar reacțiile adverse grave și reacțiile adverse care au dus la întreruperea tratamentului s-au produs mai frecvent.

Excipienți

Inrebic capsule conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul altor medicamente asupra fedratinib

Fedratinib este metabolizat *in vitro* de mai multe enzime CYP, cu contribuția predominantă a CYP3A4 și cu o contribuție mai mică din partea CYP2C19 și flavin-monooxigenazelor (FMO).

Inhibitori puternici și moderați ai CYP3A4

Administrarea concomitentă de ketoconazol (inhibitor puternic al CYP3A4: 200 mg de două ori pe zi) și o doză unică de fedratinib (300 mg) a crescut în timp aria de sub curbă a concentrației plasmatice a fedratinib de la zero la infinit (ASC_{inf}) de aproximativ 3 ori (vezi pct. 4.2).

Pe baza simulărilor fiziologice farmacocinetice (PBPK), se așteaptă ca administrarea concomitentă a inhibitorilor moderați CYP3A4, eritromicinei (500 mg de trei ori pe zi) sau diltiazemei (120 mg de două ori pe zi) cu 400 mg de fedratinib, o dată pe zi, să crească ASC a fedratinibei până la un punct de echilibru de 1,1 ori. Nu pot fi excluse reacții adverse în urma administrării concomitente pe termen lung a unui inhibitor moderat CYP3A4.

Inhibarea simultană a CYP3A4 și CYP2C19

Administrarea concomitentă a fluconazolului (inhibitor dual al CYP3A4 și al CYP2C19, 200 mg o dată pe zi) cu o doză unică de fedratinib (100 mg) a crescut ASC_{inf} a fedratinib de 1,7 ori.

Pe baza simulărilor fiziologice farmacocinetice (PBPK), se așteaptă ca administrarea concomitentă a fluconazolului (200 mg o dată pe zi) cu fedratinib 400 mg o dată pe zi să crească ASC a fedratinib până la starea de echilibru de 1,5 ori.

Din cauza creșterii potențiale a expunerii la fedratinib, pacienții cărora li se administrează concomitent inhibitori duali ai CYP3A4 și ai CYP2C19 pot necesita o monitorizare mai atentă a siguranței și, dacă este necesar, modificări ale dozei de Inrebic pe baza reacțiilor adverse (vezi pct. 4.2).

Inductori puternici și moderați ai CYP3A4

Administrarea concomitentă de rifampicină (un inductor puternic al CYP3A4: 600 mg o dată pe zi) sau de efavirenz (un inductor moderat al CYP3A4: 600 mg o dată pe zi) și o doză unică de fedratinib (500 mg) a determinat scăderea ASC_{inf} a fedratinibului cu aproximativ 80% sau respectiv 50%.

Inhibitori ai pompei de protoni

Administrarea concomitentă de pantoprazol (inhibitor al pompei de protoni: 40 mg o dată pe zi) și o doză unică de fedratinib (500 mg) a crescut ASC_{inf} a fedratinib într-o măsură nesemnificativă clinic (de 1,15 ori). Prin urmare, nu se preconizează ca o creștere a pH-ului gastric să aibă un impact

semnificativ clinic asupra expunerii la fedratinib și nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării concomitente de fedratinib și medicamente care cresc pH-ul gastric.

Efectul fedratinib asupra altor medicamente

Efecte asupra enzimelor: substraturi ale CYP3A4, CYP2C19 sau CYP2D6

Administrarea concomitentă de fedratinib și substratul CYP3A4, midazolam (2 mg), substratul CYP2C19, omeprazol (20 mg) și substratul CYP2D6, metoprolol (100 mg), crește valoarea ASC_{inf} a midazolamului, omeprazolului și metoprololului de 3,8, 2,8, 1,8 ori și concentrații maxime (C_{max}) de 1,8, 1,1 și, respectiv, 1,6 ori. Prin urmare, trebuie efectuate modificări ale dozelor din medicamentele care sunt substraturi ale CYP3A4, CYP2C19 sau CYP2D6, după cum este necesar și să se asigure monitorizarea atentă a siguranței și eficacității.

Efecte asupra transportorilor

În cadrul studiilor *in vitro*, fedratinib inhibă glicoproteina P (gp P), proteina de rezistență la neoplasmul mamar (BCRP), MATE1, MATE2-K, polipeptidul de transport al anionilor organici (OATP)1B1, OATP1B3 și OCT2. Administrarea concomitentă a unei doze unice de fedratinib (600 mg) cu o doză unică de digoxină (substrat gp-P: 0,25 mg), rosuvastatină (OATP1B1/1B3 și substrat BCRP: 10 mg) și metformin (substrat OCT2 și MATE1/2-K: 1000 mg) nu a avut niciun efect semnificativ clinic asupra ASC_{inf} a digoxinei, rosuvastatinei și metforminului. Clearance-ul renal al metformin a scăzut cu 36% în prezența fedratinib. Efectul farmacodinamic al metformin de scădere a glucozei în prezența fedratinib pare redus, ASC_{0-3h} a glucozei fiind cu 17% mai mare. Trebuie să se acorde prudență și să se facă modificări ale dozei, după cum este necesar, pentru substanțele excretate renal prin intermediul OCT2 și MATE1/2-K.

Factori de creștere hematopoietici

Administrarea concomitentă de factori de creștere hematopoietici și fedratinib nu a fost studiată. Nu se cunoaște dacă inhibarea JAK de către fedratinib reduce eficacitatea factorilor de creștere hematopoietici sau dacă factorii de creștere hematopoietici afectează eficacitatea fedratinibului (vezi pct. 4.2 și 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile care se află în perioada fertilă/Contracepția

Femeile care se află în perioada fertilă trebuie sfătuite să evite să rămână gravide cât timp li se administrează Inrebic și trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului cu Inrebic și timp de cel puțin 1 lună după ultima doză.

Sarcina

Nu există date provenite din utilizarea Inrebic la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3); expunerea în cadrul acestor studii a fost mai mică decât expunerea la om la doza recomandată. Pe baza mecanismului său de acțiune, Inrebic poate avea efecte nocive asupra fătului. Inrebic aparține unei clase de medicamente, inhibitori ai JAK, despre care s-a demonstrat, la femelele gestante de șobolan și iepure, că provoacă mortalitate embrio-fetală și teratogenitate la expuneri relevante clinic. Inrebic este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive în timpul tratamentului și timp de cel puțin 1 lună după ultima doză. Dacă Inrebic este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timp ce ia acest medicament, aceasta trebuie să fie informată cu privire la posibilul pericol pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă fedratinib/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru sugarii care sunt alăptați.

Femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu Inrebic și timp de cel puțin 1 lună după ultima doză de Inrebic.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectele fedratinib asupra fertilității la om. Nu sunt disponibile date privind efectelor asupra fertilității la animale, la niveluri de expunere relevante clinic (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Inrebic are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și a folosi utilaje. Pacienții care manifestă amețeală după ce au luat Inrebic trebuie să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Informațiile generale privind siguranța Inrebic au fost evaluate la 608 de pacienți cărora li s-au administrat continuu doze de Inrebic în studiile clinice de fază 1, 2 și 3.

Mielofibroză primară sau secundară (JAKARTA, JAKARTA2, ARD11936)

În studiile la pacienții cu mielofibroză primară (MF), mielofibroză post-policitemie vera (MF post-PV) sau mielofibroză post-trombocitemie esențială (MF post-TE), tratați cu Inrebic 400 mg (N = 203), inclusiv pacienți expuși anterior la ruxolitinib (N = 97; JAKARTA2), expunerea mediană a fost de 35,6 săptămâni (interval: 0,7 până la 114,6 săptămâni) și numărul median de cicluri (1 ciclu = 28 de zile) începute a fost de 9 cicluri. Șaizeci și trei la sută din 203 pacienți au fost expuși timp de 6 luni sau mai mult, iar 38% au fost expuși timp de 12 luni sau mai mult.

Dintre cei 203 de pacienți cu MF tratați cu o doză de Inrebic 400 mg în studiile clinice, cele mai frecvente reacții adverse non-hematologice la medicament au fost diareea (67,5%), greața (61,6%) și vărsăturile (44,8%). Cele mai frecvente reacții adverse hematologice au fost anemia (99,0%) și trombocitopenia (68,5%) pe baza valorilor de laborator (Tabelul 2). Cele mai frecvente reacții adverse grave la pacienții cu MF tratați cu 400 mg au fost anemia (2,5% pe baza evenimentelor adverse raportate și nu pe baza valorilor de laborator) și diareea (1,5%). Oprirea definitivă a tratamentului din cauza unui eveniment advers, indiferent de cauzalitate, a avut loc la 24% din pacienții cărora li s-a administrat Inrebic 400 mg.

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Reacțiile adverse din studiile clinice pe întreaga durată a tratamentului (Tabelul 2) sunt enumerate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. În fiecare categorie de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, cele mai frecvente reacții fiind incluse primele. Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2: Toate reacțiile adverse pe aparate, sisteme și organe și termenul preferat

Aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Frecvența
Infecții și infestări	Infecție la nivelul tractului urinar	Foarte frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	Anemie ^a	Foarte frecvente
	Trombocitopenie ^a	Foarte frecvente
	Neutropenie ^a	Foarte frecvente
	Hemoragie ^b	Foarte frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Creșterea lipazei ^a	Foarte frecvente
	Creșterea amilazei ^a	Foarte frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Foarte frecvente
	Encefalopatie Wernicke	Frecvente
	Amețeală	Frecvente
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Foarte frecvente
	Vărsături	Foarte frecvente
	Greață	Foarte frecvente
	Constipație	Foarte frecvente
	Dispepsie	Frecvente
Tulburări hepatobiliare	Creșterea alanin aminotransferazei ^a	Foarte frecvente
	Creșterea aspartat aminotransferazei ^a	Foarte frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere osoasă	Frecvente
	Spasme musculare	Foarte frecvente
	Durere la nivelul extremităților	Frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare	Creștere a valorilor creatininei sanguine ^a	Foarte frecvente
	Disurie	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Oboseală/ Astenie	Foarte frecvente
Investigații diagnostice	Creștere ponderală	Frecvente

MedDRA = Dicționarul medical pentru activități de reglementare

SMQ = interogare MedDRA standardizată (o grupare a mai multor termeni preferați MedDRA pentru a reflecta un concept medical).

^a Frecvența se bazează pe valoarea de laborator.

^b Hemoragia include orice tip asociat trombocitopeniei care necesită intervenție clinică. Hemoragia este evaluată utilizând termenii SMQ MedDRA de „hemoragie” (sferă amplă).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Encefalopatie, inclusiv encefalopatie Wernicke

Au fost raportate cazuri grave de encefalopatie, inclusiv 1 caz stabilit de encefalopatie Wernicke, la 1,3% (8/608) din pacienții tratați cu Inrebic în studiile clinice; 7 pacienți luau Inrebic la o doză de 500 mg o dată pe zi înainte de debutul constatărilor neurologice și au avut factori predispozanți cum sunt malnutriția, evenimentele adverse gastrointestinale și alți factori de risc care ar putea duce la deficit de tiamină. S-a stabilit că un pacient tratat cu Inrebic la o doză de 400 mg avea encefalopatie hepatică. Majoritatea evenimentelor s-au soldat cu câteva simptome neurologice reziduale, inclusiv pierderea memoriei, afectarea cognitivă și amețeala, cu excepția unui caz letal (1/608; 0,16%). Acesta a fost un pacient cu cancer la nivelul capului și gâtului, cu metastază cerebrală, dificultăți de hrănire și

scădere în greutate, căruia i s-a administrat fedratinib 500 mg într-un studiu pentru o altă indicație (vezi pct. 4.2 și 4.4 pentru îndrumări privind monitorizarea și tratamentul și pct. 4.9).

În cadrul unui studiu ulterior punerii pe piață, controlat, randomizat (FEDR-MF-002) privind fedratinib, comparativ cu cea mai bună terapie disponibilă (*best available therapy*, BAT), incidența concentrațiilor de tiamină sub limita inferioară a valorilor normale (< 70 nmol/l) a fost de 20,9% pentru fedratinib, comparativ cu 4,5% pentru BAT. În cadrul studiului nu au fost observate concentrații ale tiaminei < 30 nmol/l. Perioada mediană până la prima concentrație scăzută de tiamină după începerea tratamentului cu fedratinib a fost de 29,5 zile. Frecvența concentrațiilor scăzute de tiamină la participanții cărora li s-a administrat fedratinib a fost de 4,8% la cei la care s-au administrat suplimente de tiamină 100 mg pe cale orală pe zi, comparativ cu 23,9% la cei care nu au utilizat suplimente de tiamină.

Toxicitate gastrointestinală

Greața, vărsăturile și diareea sunt printre cele mai frecvente reacții adverse la pacienții tratați cu Inrebic. La pacienții cu mielofibroză (MF) tratați cu Inrebic 400 mg, diareea a apărut la 68% din pacienți, greața la 62% din pacienți și vărsăturile la 45% din pacienți. Diareea, greața și vărsăturile de gradul 3 au apărut la 5%, 0,5% și, respectiv, 2% dintre pacienți. Perioada mediană până la debutul evenimentelor de greață, vărsături și diaree de orice grad a fost de 2 zile, 75% din cazuri apărând în decurs de 3 săptămâni de la începerea tratamentului. Întreruperile și reducerile dozei ca urmare a toxicității gastrointestinale au fost raportate la 11% și, respectiv, 9% din pacienți. Oprirea definitivă a administrării de Inrebic 400 mg din cauza toxicității gastrointestinale a avut loc la 4% dintre pacienți (vezi pct. 4.2 și 4.4 pentru îndrumări privind monitorizarea și tratamentul).

Anemie

La pacienții cu mielofibroză primară sau secundară tratați cu Inrebic 400 mg, 52% dintre pacienți au dezvoltat anemie de gradul 3. Perioada mediană până la primul debut al evenimentului de anemie gradul 3 a fost de aproximativ 60 de zile, 75% dintre cazuri apărând în decurs de 4 luni de la începerea tratamentului. Transfuziile de eritrocite s-au efectuat la 58% din pacienții tratați cu Inrebic 400 mg și oprirea definitivă a Inrebic 400 mg din cauza anemiei a avut loc la 1,5% din pacienți (vezi pct. 4.2 și 4.4 pentru îndrumări privind monitorizarea și tratamentul).

Trombocitopenie

La pacienții cu mielofibroză primară sau secundară tratați cu Inrebic 400 mg, 14% și 9% din pacienți au dezvoltat trombocitopenie de gradul 3 și, respectiv, gradul 4. Perioada mediană până la primul debut al trombocitopeniei gradul 3 sau 4 a fost de aproximativ 70 de zile, 75% din cazuri apărând în decurs de 7 luni de la începerea tratamentului. Transfuziile de trombocite s-au efectuat la 9% din pacienții tratați cu Inrebic 400 mg. Hemoragia (asociată trombocitopeniei), care a necesitat intervenție clinică, a apărut la 11% din pacienți. Oprirea definitivă a tratamentului din cauza trombocitopeniei a avut loc la 3% dintre pacienți (vezi pct. 4.2 și 4.4 pentru îndrumări privind monitorizarea și tratamentul).

Neutropenie

Neutropenia de gradul 4 a apărut la 3,5% dintre pacienți și întreruperea dozei din cauza neutropeniei a fost raportată la 0,5% din pacienți (vezi pct. 4.2 și 4.4 pentru îndrumări privind monitorizarea și tratamentul).

Toxicitate hepatică

Creșterile ALT și AST (toate gradele) au apărut la 52% și, respectiv, 59%, gradul 3 sau 4 apărând la 3% și, respectiv, 2% dintre pacienții tratați cu Inrebic 400 mg. Perioada mediană până la debutul creșterii transaminazelor de orice grad a fost de aproximativ 1 lună, 75% din cazuri apărând în decurs de 3 luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.2 și 4.4 pentru îndrumări privind monitorizarea și tratamentul).

Creșteri ale amilazei/lipazei

Creșteri ale amilazei și/sau lipazei (toate gradele) au apărut la 24% și, respectiv, 40% dintre pacienții cu MF tratați cu Inrebic. Majoritatea acestor evenimente au fost de gradul 1 sau 2, gradul 3/4 apărând

la 2,5% și, respectiv, 12% (vezi pct. 4.2). Perioada mediană până la debutul creșterii amilazei sau lipazei de orice grad a fost de 16 zile, 75% din cazuri apărând în decurs de 3 luni de la începerea tratamentului. Oprirea definitivă a tratamentului din cauza creșterii amilazei și/sau lipazei a avut loc la 1,0% dintre pacienții cărora li se administra Inrebic 400 mg (vezi pct. 4.2 și 4.4 pentru îndrumări privind monitorizarea și tratamentul).

Creșterea creatininei

Creșterea creatininei (toate gradele) a apărut la 74% dintre pacienții cu MF care luau Inrebic 400 mg. Aceste creșteri au fost, în general, evenimente asimptomatice de gradul 1 sau 2, creșterile de gradul 3 fiind observate la 3% dintre pacienți. Perioada mediană până la debutul creșterii creatininei de orice grad a fost de aproximativ 27 de zile, 75% din cazuri apărând în decurs de 3 luni de la începerea tratamentului. Întreruperile și reducerile dozei ca urmare a creșterii creatininei au fost raportate la 1% și, respectiv, 0,5% dintre pacienți. Oprirea definitivă a tratamentului din cauza creșterii creatininei a avut loc la 1,5% dintre pacienții tratați cu Inrebic 400 mg (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Experiența în cazul supradozajului cu Inrebic este limitată. În cadrul studiilor clinice cu Inrebic la pacienții cu mielofibroză, dozele au fost crescute până la 600 mg o dată pe zi, inclusiv 1 supradozaj accidental la 800 mg. La doze mai mari de 400 mg, toxicitatea gastrointestinală, oboseala și amețeala, precum și anemia și trombocitopenia au apărut mai frecvent. În cadrul datelor de studiu cumulate, encefalopatia, inclusiv encefalopatia Wernicke, a fost asociată cu doze de 500 mg. În eventualitatea unei supradoze, nu trebuie administrată nicio doză suplimentară de Inrebic; persoana trebuie monitorizată din punct de vedere clinic și trebuie luate măsuri de susținere, conform indicațiilor clinice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, inhibitori ai protein-kinazei, codul ATC: L01EJ02

Mecanism de acțiune

Fedratinib este un inhibitor al kinazei cu activitate împotriva tipului sălbatic și activat mutațional al kinazei Janus 2 (JAK2) și tirozin-kinazei 3 similare FMS (FLT3). Față de membrii familiei JAK1, JAK3 și TYK2, fedratinib este un inhibitor selectiv al JAK2, cu activitate inhibitorie mai mare pentru JAK2. Fedratinib a redus fosforilarea mediata de JAK2 a proteinelor traductoare de semnal și activatoare ale transcripției (STAT3/5), inhibând proliferarea celulelor maligne *in vitro* și *in vivo*.

Efecte farmacodinamice

Fedratinib inhibă fosforilarea traductorului de semnal și activator al transcripției (STAT)3 indusă de citokine în sângele integral de la pacienții cu mielofibroză. Administrarea unei doze unice de fedratinib 300, 400 sau 500 mg a dus la inhibarea maximă a fosforilării STAT3 la aproximativ 2 ore după administrarea dozei, valorile revenind la nivelul inițial la 24 de ore. S-au obținut niveluri similare

de inhibare la starea de echilibru FC în ciclul 1 ziua 15, după administrarea de fedratinib 300, 400 sau 500 mg pe zi.

Eficacitate și siguranță clinice

S-au efectuat două studii clinice cheie (JAKARTA și JAKARTA2) la pacienții cu mielofibroză. JAKARTA a fost un studiu de fază 3, randomizat, controlat cu placebo, la pacienții care nu au fost expuși anterior la inhibitori JAK. JAKARTA2 a fost un studiu cu un singur braț la pacienții care au fost tratați cu ruxolitinib.

JAKARTA: Pacienți cu mielofibroză care nu fuseseră expuși anterior la inhibitori JAK

JAKARTA a fost un studiu de fază 3 în regim dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, la pacienții cu mielofibroză cu risc intermediar 2 sau cu risc ridicat, mielofibroză post-policitemie vera sau mielofibroză post-trombocitopenie esențială cu splenomegalie și număr de trombocite $\geq 50 \times 10^9/l$. În total, 289 de pacienți au fost randomizați pentru a li se administra Inrebic 500 mg (N = 97), 400 mg (n = 96) sau placebo (n = 96) o dată pe zi timp de cel puțin 24 de săptămâni (6 cicluri x 28 de zile). Pacienții cu placebo au putut efectua tranziția la tratamentul activ după 24 de săptămâni. Doza de 400 mg a părut să fie mai bine tolerată decât doza de 500 mg, mai puțini pacienți din brațul cu 400 mg raportând evenimentele adverse emergente la tratament (EAET) de gradul 3 sau 4, EAET care au dus la reducerea dozei sau la întreruperea administrării dozei și EAET care au dus la oprirea definitivă a tratamentului. Cincizeci și nouă la sută (59%) dintre pacienți au fost de sex masculin și vârsta mediană a fost de 65 de ani (interval între 27 și 86 de ani), 40% dintre pacienți având vârsta cuprinsă între 65 și 74 de ani și 11% dintre pacienți având vârsta de cel puțin 75 de ani. Șaizeci și patru la sută (64%) dintre pacienți aveau MF primară, 26% aveau MF post-policitemie vera, iar 10% aveau MF post-trombocitemie esențială. Cincizeci și doi la sută (52%) dintre pacienți prezentau un risc intermediar 2, iar 48% aveau boală cu risc ridicat. Concentrația mediană a hemoglobinei la momentul inițial a fost de 10,2 g/dl (interval între 4,5 și 17,4 g/dl). Numărul median de trombocite a fost de $213,5 \times 10^9/l$ (interval între $23,0$ și $1155,0 \times 10^9/l$); 16,3% din pacienți aveau un număr de trombocite $< 100 \times 10^9/l$ și 83,7% din pacienți aveau un număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$. Pacienții aveau o lungime mediană a splinei palpabile de 15 cm (interval 4 până la 40 cm) la momentul inițial și un volum median al splinei, așa cum a fost măsurat prin imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) sau tomografie computerizată (CT), de 2568,0 ml (interval între 316 și 8244 ml) la momentul inițial. (Volumul median al splinei normale este de aproximativ 215 ml).

Criteriul final de evaluare primar privind eficacitatea a fost proporția de pacienți care obțin o reducere $\geq 35\%$ față de momentul inițial a volumului splinei în săptămâna 24 (sfârșitul ciclului 6), așa cum este măsurată prin IRM sau CT după 4 săptămâni.

Criteriul final de evaluare secundar cheie a fost proporția de pacienți cu o reducere $\geq 50\%$ a Scorului Total al Simptomelor (TSS) față de momentul inițial până la sfârșitul ciclului 6, măsurată prin Formularul de Evaluare a Simptomelor de mielofibroză (MFSAF) v2.0 modificat.

Analizele reducerii volumului splinei sunt prezentate în Tabelul 3.

Tabelul 3: Procentajul de pacienți care obțin o reducere a volumului splinei față de momentul inițial până la sfârșitul ciclului 6 în studiul de fază 3, JAKARTA (populația cu intenție de tratament [ITT])

Volumul splinei și dimensiunea splinei la sfârșitul ciclului 6	Inrebic 400 mg N = 96 n (%)	Placebo N = 96 n (%)
Volumul splinei		
Numărul (%) de pacienți cu reducere a volumului splenic cu 35% sau mai mult la sfârșitul ciclului 6	45 (46,9)	1 (1,0)
Interval de încredere 95%	36,9, 56,9	0,0, 3,1
Valoarea p	p < 0,0001	

Volumul splinei și dimensiunea splinei la sfârșitul ciclului 6	Inrebic 400 mg N = 96 n (%)	Placebo N = 96 n (%)
Numărul (%) de pacienți cu reducere a volumului splenic cu 35% sau mai mult la sfârșitul ciclului 6 (cu o scanare de control după 4 săptămâni)	35 (36,5)	1 (1,0)
Interval de încredere 95%	26,8, 46,1	0,0, 3,1
Valoarea p	p < 0,0001	

O proporție mai mare de pacienți din grupul cu Inrebic 400 mg a obținut o reducere $\geq 35\%$ față de momentul inițial a volumului splinei indiferent de prezența sau absența mutației JAK^{V617F}.

Pe baza estimărilor Kaplan-Meier, durata mediană a răspunsului splinei a fost de 18,2 luni pentru grupul cu Inrebic 400 mg.

MFSAF modificat a inclus 6 simptome cheie asociate cu MF: transpirații nocturne, mâncărime, disconfort abdominal, senzație de sațietate precoce, durere sub coaste pe partea stângă și durere osoasă sau musculară. Simptomele au fost măsurate pe o scală de la 0 (absent) la 10 (cel mai rău care se poate imagina).

Procentajul de pacienți (intervalul de încredere de 95%) cu o reducere $\geq 50\%$ a TSS la finalul ciclului 6 a fost de 40,4% (36/89, ÎI 95%: 30,3%, 50,6%) în brațul cu Inrebic 400 mg și de 8,6% (7/81, ÎI 95%: 2,5%, 14,8%) în brațul cu placebo.

JAKARTA2: Pacienți cu mielofibroză care fuseseră tratați cu ruxolitinib

JAKARTA2, a fost un studiu multicentric, în regim deschis, cu un singur braț, la pacienți expuși anterior la ruxolitinib cu diagnostic de mielofibroză primară, mielofibroză post-policitemie vera sau mielofibroză post-trombocitopenie esențială cu risc intermediar 1 cu simptome, risc intermediar 2 sau cu risc ridicat, cu splenomegalie și număr de trombocite $\geq 50 \times 10^9/l$. În total, 97 de pacienți care fuseseră tratați excesiv anterior (79% din pacienți primiseră ≥ 2 terapii anterioare și 13% primiseră ≥ 4 terapii anterioare) au fost înrolați și au început tratamentul cu Inrebic 400 mg o dată pe zi cu o creștere permisă a dozei de până la 600 mg. Cincizeci și cinci la sută (55%) dintre pacienți au fost de sex masculin și vârsta mediană a fost de 67 de ani (interval între 38 și 83 de ani), 46% dintre pacienți având vârsta cuprinsă între 65 și 74 de ani și 17% dintre pacienți având vârsta de cel puțin 75 de ani. Cincizeci și cinci la sută (55%) din pacienți aveau MF primară, 26% aveau MF post-policitemie vera, iar 19% aveau MF post-trombocitemie esențială. Șaisprezece la sută (16%) dintre pacienți aveau boală cu risc intermediar 1 cu simptome, 49% cu risc intermediar 2 și 35% cu risc ridicat. Concentrația mediană a hemoglobinei la momentul inițial a fost de 9,8 g/dl (interval între 6,8 și 15,3 g/dl). Numărul median de trombocite a fost de $147,0 \times 10^9/l$ (interval între $48,0$ și $929,0 \times 10^9/l$) la momentul inițial; 34,0% dintre pacienți aveau un număr de trombocite $< 100 \times 10^9/l$ și 66,0% dintre pacienți aveau un număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$. Pacienții aveau o lungime mediană a splinei palpabile de 18 cm (interval 5 până la 36 cm) la momentul inițial și un volum median al splinei, așa cum a fost măsurat prin imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) sau tomografie computerizată (CT), de 2893,5 ml (interval între 737 și 7815 ml) la momentul inițial.

Durata mediană a expunerii anterioare la ruxolitinib fusese de 10,7 luni (interval între 0,1 și 62,4 luni). La șaptezeci și unu la sută (71%) dintre pacienți li se administrase o doză de ruxolitinib 30 mg sau 40 mg o dată pe zi înainte de intrarea în studiu.

Criteriul de evaluare primar a eficacității a fost proporția de pacienți care obțin o reducere $\geq 35\%$ față de momentul inițial a volumului splinei la sfârșitul ciclului 6, așa cum este măsurată prin IRM sau CT.

În cadrul criteriului de evaluare primar, procentul de pacienți (intervalul de încredere de 95%) care a obținut o reducere $\geq 35\%$ a volumului splinei, măsurată prin IRM sau CT la o doză de 400 mg la sfârșitul ciclului 6, a fost de 22,7% (22/97, 95% ÎI: 14,8%, 32,3%) .

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Inrebic la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul mielofibrozei (MF) (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Administrarea unei doze unice de fedratinib între 300 mg și 500 mg pe zi (0,75 până la 1,25 ori doza recomandată de 400 mg) duce la o creștere proporțională cu doza a mediei geometrice a valorii C_{max} a fedratinib și a ariei de sub curba concentrației plasmatice în timp, pe parcursul intervalului de doze (ASC_{tau}). Concentrațiile medii la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 15 zile de la administrarea dozei zilnice. Raporturile medii de acumulare sunt similare la pacienții adulți cu MF primară, MF post-PV sau MF post-ET, variind de la 3 la 4 ori.

La doza de 400 mg o dată pe zi, media geometrică (coeficientul de variație, %CV) a valorii $C_{max,ss}$ a fedratinib este de 1804 ng/ml (49%) și $ASC_{tau,ss}$ este de 26870 ng.h/ml (43%) la pacienții cu mielofibroză.

După administrarea orală a unei doze de 400 mg o dată pe zi, fedratinib este absorbit rapid, atingând C_{max} la starea de echilibru în 3 ore (interval între 2 și 4 ore). Pe baza unui studiu de echilibrare a masei la om, se estimează că absorbția orală a fedratinibului este de aproximativ 63-77%.

O masă cu conținut scăzut de grăsimi și de calorii (total, 162 calorii: 6% din grăsimi, 78% din carbohidrați și 16% din proteine) sau o masă cu conținut bogat de grăsimi și de calorii (total, 815 calorii: 52% din grăsimi, 33% din carbohidrați și 15% din proteine) a crescut valoarea ASC_{inf} cu până la 24% și valoarea C_{max} cu până la 14% din doza unică de fedratinib 500 mg. Astfel, fedratinib poate fi luat cu sau fără alimente, întrucât nu s-a observat niciun efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii fedratinibului în asociere cu alimente. Administrarea împreună cu o masă bogată în grăsimi poate reduce incidența evenimentelor de greață și vărsături și astfel, se recomandă administrarea împreună cu alimente.

Distribuție

Volumul de distribuție aparent mediu al fedratinib la starea de echilibru este de 1770 l la pacienții cu mielofibroză, la o doză de 400 mg o dată pe zi, sugerând distribuția extinsă în țesuturi. Legarea fedratinibului de proteinele plasmatice este de aproximativ 95%, în principal de glicoproteina $\alpha 1$ -acid.

Metabolizare

Fedratinib este metabolizat *in vitro* de mai multe enzime CYP, cu contribuția predominantă a CYP3A4 și cu o contribuție mai mică din partea CYP2C19 și FMO.

Fedratinib a fost entitatea predominantă (aproximativ 80% din radioactivitatea plasmatică) în circulația sistemică după administrarea orală de fedratinib etichetat radioactiv. Niciunul dintre metaboliți nu contribuie la mai mult de 10% din expunerea totală la substanța principală în plasmă.

Eliminare

După o doză orală unică de fedratinib etichetat radioactiv, eliminarea s-a făcut în principal prin metabolizare, aproximativ 77% din radioactivitate fiind excretată în materiile fecale și numai aproximativ 5% fiind excretată în urină. Substanța principală nemodificată a fost componenta principală *in excreta*, cuantificând în medie aproximativ 23% și 3% din doza în materiile fecale și, respectiv, în urină.

Farmacocinetica fedratinibului este caracterizată printr-o dispunere bifazică cu o înjumătățire efectivă de 41 de ore, un timp de înjumătățire plasmatică efectiv de aproximativ 114 ore și un clearance aparent (CL/F) (%CV) de 13 l/oră (51%) la pacienții cu mielofibroză.

Grupe speciale de pacienți

Vârstă, greutate corporală, sex și rasă

Într-o analiză de farmacocinetică populațională a datelor cumulate de la 452 de pacienți, nu s-a observat niciun efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii fedratinibului în ceea ce privește vârsta (analiza incluzând 170 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 65 și 74 de ani, 54 cu vârsta cuprinsă între 75 și 84 de ani și 4 cu vârsta peste 85 de ani), greutatea corporală (între 40 și 135 kg), sexul (analiza a inclus 249 de bărbați și 203 femei) și rasa (analiza a inclus 399 de caucazieni, 7 negroizi, 44 de asiatici și 2 subiecți de altă rasă).

Insuficiență renală

După o doză unică de fedratinib 300 mg, valoarea ASC_{inf} a fedratinib a crescut de 1,5 ori la subiecții cu insuficiență renală moderată (ClCr 30 ml/min până la 59 ml/min, măsurată prin metoda C-G) și 1,9 ori la subiecții cu insuficiență renală severă (ClCr 15 ml/min până la 29 ml/min, măsurată prin metoda C-G), comparativ cu valoarea obținută la subiecții cu funcție renală normală (ClCr ≥ 90 ml/min, măsurată prin metoda C-G).

Într-o analiză farmacocinetică populațională a datelor cumulate de la 452 de pacienți, nu s-a observat niciun efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii fedratinibului în ceea ce privește insuficiența renală ușoară (definită ca $60 \leq ClCr < 90$ ml/min).

Insuficiență hepatică

Siguranța și farmacocinetica unei doze orale unice de fedratinib au fost evaluate la subiecți cu funcție hepatică normală și cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (clasificarea Child-Pugh clasa A și clasa B) la o doză de 300 mg; la subiecți cu funcție hepatică normală și cu insuficiență hepatică severă (clasificarea Child-Pugh clasa C) la o doză de 200 mg. Nu s-a observat niciun efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii fedratinibului la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă comparativ cu cea a subiecților cu funcție hepatică normală (vezi pct. 4.2).

Într-o analiză de farmacocinetică populațională a datelor cumulate de la 452 de pacienți, nu s-a observat niciun efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii fedratinibului în ceea ce privește tratamentul insuficiența hepatică ușoară (definită ca bilirubină totală $\leq LSN$ și AST $> LSN$ sau bilirubină totală de 1 până la 1,5 ori LSN și orice creștere a AST; n = 115) sau moderată (definită ca bilirubină totală $> 1,5$ până la 3 ori LSN și orice creștere a AST; n = 17).

5.3 Date preclinice de siguranță

Fedratinib a fost evaluat în cadrul studiilor farmacologice privind toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și carcinogenitatea. Fedratinib nu a fost genotoxic și nu este carcinogen în cadrul unui model de șoarece transgen Tg.rasH2 de 6 luni. Studiile preclinice au demonstrat că, la doze relevante clinic, fedratinib nu inhibă transportul de tiamină în tractul gastrointestinal sau creier (vezi pct. 4.2 și 4.8).

În studiile de toxicitate după doze repetate cu durată de până la 9 luni la șoareci, șobolani și câini, toxicitățile principale observate au inclus hipoplazia măduvei osoase; hipertrofia, necroza și proliferarea tractului biliar; atrofia/depleția nodulilor limfatici; degenerarea/necroza tubulilor renali; inflamația tractului gastrointestinal; degenerarea/necroza mușchilor scheletici și cardiaci; infiltrația histiocitică a plămânilor; și dovezi de imunosupresie, inclusiv pneumonie și/sau abcese. Cele mai mari expuneri plasmatice obținute în studiile de toxicitate după doze repetate au fost asociate cu toxicitate semnificativă, inclusiv mortalitate, și au fost sub expunerile plasmatice tolerate la pacienții cu cea mai mare doză recomandată de 400 mg, sugerând că oamenii sunt mai puțin sensibili decât speciile preclinice la toxicitățile fedratinibului. Nu au fost atinse expuneri relevante din punct de vedere clinic

la speciile utilizate în studiile de toxicologie; prin urmare, aceste studii au o valoare limitată în generarea de date de siguranță relevante din punct de vedere clinic cu privire la fedratinib.

Fertilitatea și dezvoltarea embrionică timpurie

Fedratinib nu a avut niciun efect asupra parametrilor ciclului estral, performanței de împerechere, fertilității, frecvenței de gestație sau a parametrilor reproductivi la masculii sau femelele de șobolan. Expunerea (ASC) a fost de aproximativ 0,10 până la 0,13 ori expunerea clinică la doza recomandată de 400 mg o dată pe zi. Într-un studiu de toxicitate după doze repetate, la expuneri aproximativ echivalente cu expunerea clinică la om, fedratinib a cauzat aspermie, oligospermie și degenerescențe ale tubului seminifer la câinii masculi (vezi pct. 4.6).

Dezvoltarea embrio-fetală

Administrarea de fedratinib la femelele gestante de șobolan în timpul organogenezei (zilele de gestație 6 până la 17) a fost asociată cu reacții adverse embrio-fetale, inclusiv pierderea post-implantare, greutate corporale fetale mai scăzute și variații scheletice. Aceste efecte au apărut la șobolani la aproximativ 0,1 ori expunerea clinică la doza zilnică recomandată la om de 400 mg/zi. La iepuri, fedratinib nu a produs toxicitate asupra dezvoltării la nivelul de doză cel mai ridicat testat (expunere de aproximativ 0,08 ori expunerea clinică la doza zilnică recomandată la om).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină silicificată (conține celuloză microcristalină (E460) și siliciu coloidal anhidru (E551)).

Stearilfumarat de sodiu

Învelișul capsulei

Gelatină (E441)

Dioxid de titan (E171)

Oxid roșu de fier (E172)

Cerneala de imprimare

Șelac (E904)

Dioxid de titan (E171)

Propilenglicol (E1520)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se ține flaconul bine închis pentru a proteja de umiditate.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (HDPE) cu capac din polipropilenă cu protecție pentru copii și sigiliu cu inducție termică.

Fiecare flacon conține 120 de capsule și este ambalat într-o cutie de carton.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie returnat farmacistului pentru a fi eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1514/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 8 februarie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Olanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

INREBIC 100 mg capsule
fedratinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține diclorhidrat de fedratinib monohidrat echivalent cu fedratinib 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

120 capsule.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

Codul QR trebuie să fie inclus
www.inrebic-eu-pil.com

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se ține flaconul bine închis pentru a proteja de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1514/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

INREBIC

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

INREBIC 100 mg capsule
fedratinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține diclorhidrat de fedratinib monohidrat echivalent cu fedratinib 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

120 capsule.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1514/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Inrebic 100 mg capsule fedratinib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Inrebic și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Inrebic
3. Cum să luați Inrebic
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Inrebic
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Inrebic și pentru ce se utilizează

Ce este Inrebic

Inrebic conține substanța activă fedratinib. Este un tip de medicament cunoscut drept „inhibitor al protein-kinazei”.

Pentru ce se utilizează Inrebic

Inrebic este utilizat pentru tratarea pacienților adulți cu splină mărită sau cu simptome asociate mielofibrozei, o formă rară de cancer de sânge.

Cum funcționează Inrebic

Splina mărită este una dintre caracteristicile mielofibrozei. Mielofibroza este o tulburare a măduvei osoase, în care măduva este înlocuită de țesut cicatricial. Măduva anormală nu mai poate produce suficiente celule sanguine normale și, în consecință, splina se mărește semnificativ. Prin blocarea acțiunii anumitor enzime (numite Kinaze Asociate Janus), Inrebic poate reduce mărimea splinei la pacienții cu mielofibroză și poate ameliora simptomele, cum sunt febra, transpirațiile nocturne, durerile osoase și scăderea în greutate la pacienții cu mielofibroză.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Inrebic

Nu luați Inrebic

- dacă sunteți alergic la fedratinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă.

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua aceste capsule și în timpul tratamentului, dacă aveți oricare dintre următoarele semne sau simptome:

O boală care afectează creierul numită encefalopatie, inclusiv encefalopatie Wernicke

- Confuzie, pierderea memoriei sau dificultăți de gândire; pierderea echilibrului sau dificultăți la mers.
 - Probleme oculare cum sunt mișcarea aleatorie a ochilor, vederea dublă, vederea încețoșată și pierderea vederii.
- Acestea pot fi semne ale unei boli cerebrale numită encefalopatie, inclusiv encefalopatie Wernicke, care poate duce la deces.
- Contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă manifestați oricare dintre aceste semne sau simptome.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului în timpul tratamentului:

- dacă aveți senzație de oboseală accentuată, senzație de lipsă de aer, piele palidă sau bătăi rapide ale inimii – acestea pot fi semne ale unui număr scăzut de globule roșii din sânge.
- dacă aveți sângerare neobișnuită sau învinețire sub piele, sângerare pe o durată mai lungă de timp decât în mod obișnuit după ce vi s-a recoltat sânge sau sângerare la nivelul gingiilor – acestea pot fi semne ale unui număr scăzut de trombocite.
- dacă aveți infecții frecvente sau recurente, care pot fi un semn al unui număr scăzut de globule albe din sânge.
- dacă aveți greață, vărsături sau diaree.
- dacă aveți sau ați avut vreodată probleme cu rinichii.
- dacă aveți sau ați avut vreodată probleme cu ficatul.
- dacă aveți sau ați avut vreodată probleme cu pancreasul.

La un alt medicament de tip similar, utilizat pentru tratamentul poliartritei reumatoide, s-au observat următoarele: probleme ale inimii, cheaguri de sânge și cancer. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înaintea sau în timpul tratamentului dacă:

- aveți vârsta peste 65 de ani. Pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste pot prezenta un risc crescut de probleme ale inimii, inclusiv infarct miocardic și de unele tipuri de cancer.
- aveți sau ați avut probleme ale inimii.
- aveți sau ați avut cancer
- sunteți fumător sau ați fumat în trecut.
- ați avut anterior cheaguri de sânge în venele de la nivelul picioarelor (tromboză venoasă profundă) sau de la nivelul plămânilor (embolie pulmonară).
- aveți episoade bruște de scurtare a respirației sau dificultăți la respirație, durere în piept sau durere în partea superioară a spatelui, umflare a picioarelor sau a brațelor, durere sau sensibilitate la nivelul picioarelor sau înroșire sau modificare a culorii pielii la nivelul picioarelor sau al brațelor, deoarece acestea pot fi semne ale cheagurilor de sânge în vene.
- observați orice excrescențe nou apărute pe piele sau modificări ale excrescențelor existente. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda să efectuați examinări regulate ale pielii în timp ce luați Inrebic.

Medicul va discuta cu dumneavoastră dacă Inrebic este potrivit pentru dumneavoastră.

Analize de sânge

Înainte și în timpul tratamentului, vi se vor efectua analize de sânge pentru a vă verifica numărul de celule sanguine (globule roșii, globule albe și trombocite) și funcția ficatului și a pancreasului dumneavoastră.

Înainte de tratament, vi se va efectua o analiză de sânge, pentru a vă verifica concentrația de vitamina B1. Medicul dumneavoastră vă va spune să luați și o doză zilnică de 100 mg de supliment cu vitamina B1 în timpul tratamentului. Medicul dumneavoastră poate solicita, de asemenea, analize de sânge suplimentare, pentru a vă verifica concentrația de vitamina B1 în timpul tratamentului.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să ajusteze doza sau să oprească tratamentul pe baza rezultatelor analizelor de sânge.

Copii și adolescenți

Inrebic nu trebuie utilizat la copii sau tineri cu vârsta sub 18 ani, deoarece acest medicament nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Inrebic împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta deoarece Inrebic poate afecta modul de acțiune al altor medicamente. De asemenea, alte medicamente pot afecta modul de acțiune al Inrebic.

Următoarele pot crește riscul de reacții adverse asociate cu Inrebic:

- Ketoconazol, fluconazol (utilizate pentru tratamentul infecțiilor fungice);
- Fluvoxamină (utilizată pentru tratamentul depresiei);
- Ritonavir (utilizat pentru tratamentul infecțiilor HIV/SIDA).

Următoarele pot reduce eficacitatea Inrebic:

- Rifampicină (utilizată pentru tratamentul tuberculozei și al altor infecții);
- Fenitoină (utilizată pentru tratamentul epilepsiei și controlul crizelor convulsive sau convulsiilor);
- Efavirenz (utilizat pentru tratamentul infecțiilor HIV/SIDA).

Inrebic poate afecta alte medicamente:

- Midazolam (utilizat pentru a vă ajuta să dormiți sau pentru ameliorarea anxietății);
- Omeprazol (utilizat pentru tratamentul problemelor stomacale);
- Metoprolol (utilizat pentru tratamentul anginei sau tensiunii arteriale mari);
- Metformin (utilizat pentru scăderea concentrației de zahăr din sânge);
- De asemenea, simvastatină, S-mefenitoină și dextrometorfan.

Medicul dumneavoastră va decide dacă doza trebuie modificată.

De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră dacă v-a fost efectuată recent o intervenție chirurgicală sau dacă urmează să vi efectueze o intervenție chirurgicală sau o procedură, deoarece Inrebic poate interacționa cu unele sedative.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu luați Inrebic în timpul sarcinii. Dacă puteți rămâne gravidă, trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente în timp ce luați aceste capsule și să nu rămâneți gravidă timp de cel puțin o lună după ultima doză.

Nu alăptați în timp ce luați Inrebic și timp de cel puțin o lună după ultima doză, întrucât nu se cunoaște dacă acest medicament trece în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dacă vă simțiți amețit, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje până când nu au dispărut aceste reacții adverse.

Inrebic conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Inrebic

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de 400 mg (patru capsule a 100 mg) pe cale orală o dată pe zi.

Vi se vor efectua analize de sânge înainte și în timp ce luați acest medicament pentru a vă monitoriza progresul. Medicul dumneavoastră vă va spune să luați și o doză zilnică de 100 mg de supliment cu vitamina B1 în timpul tratamentului (vezi pct. 2 „Analize de sânge”).

Dacă manifestați anumite reacții adverse în timp ce luați Inrebic (vezi pct. 4), medicul dumneavoastră vă poate reduce doza sau poate întrerupe sau opri tratamentul.

Administrarea acestor capsule

- înghițiți capsulele întregi, preferabil cu apă.
- nu deschideți, nu rupeți și nu mestecați capsulele.
- capsulele pot fi luate cu sau fără alimente, dar este de preferat să le luați împreună cu alimente pentru a evita senzația sau starea de rău (vărsături).

Trebuie să continuați să luați Inrebic atât timp cât v-a spus medicul dumneavoastră. Acesta este un tratament de lungă durată.

Dacă luați mai mult Inrebic decât trebuie

Dacă luați din greșeală prea mult Inrebic capsule sau o doză mai mare decât trebuie, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă uitați să luați Inrebic

Dacă omiteți o doză sau vărsați după ce luați o capsulă, săriți peste doza omisă și luați următoarea doză programată la ora obișnuită a doua zi. Nu luați o doză dublă pentru a compensa capsula uitată sau vărsată.

Dacă încetați să luați Inrebic

Nu întrerupeți tratamentul cu Inrebic decât dacă vă spune medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți-i medicului dumneavoastră imediat dacă observați oricare dintre următoarele simptome care ar putea fi un semn al unei boli grave care afectează creierul, numită encefalopatie (inclusiv encefalopatia Wernicke):

- Confuzie, pierderea memoriei sau dificultăți de gândire,
- Pierderea echilibrului sau dificultăți de mers,
- Probleme oculare, cum sunt vederea dublă, vederea încețoșată, pierderea vederii sau mișcările aleatorii ale ochilor.

Dacă manifestați orice alte reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea pot include:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Număr scăzut de globule roșii din sânge, care poate cauza oboseală, scurtare a respirației, piele palidă sau bătăi rapide ale inimii (*anemie*).
- Reducerea numărului de trombocite, ceea ce poate duce la sângerare sau apariția rapidă de vânătăi (*trombocitopenie*).
- Reducerea numărului de globule albe din sânge (*neutropenie*), însoțită uneori de febră. Un număr scăzut de globule albe poate reduce capacitatea de a lupta contra infecțiilor.
- Senzație de rău (*greață*) sau stare de rău (*vărsături*).
- Diaree.
- Constipație.
- Sângerare.
- Infecție la nivelul tractului urinar.
- Durere de cap.
- Spasme musculare.
- Oboseală (*fatigabilitate*) sau slăbiciune (*astenie*).
- Modificări ale rezultatelor analizelor de sânge (*alanin aminotransferază crescută, aspartat aminotransferază crescută, creșterea creatininei sanguine, creștere a concentrațiilor de amilază și lipază*). Acestea pot fi semne ale problemelor la ficat, rinichi sau pancreas.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Amețeală.
- Creșterea tensiunii arteriale (*hipertensiune arterială*).
- Indigestie (*dispepsie*).
- Durere osoasă.
- Durere la nivelul membrelor, mâinilor sau labelor picioarelor (*durere la nivelul extremităților*).
- Creștere în greutate.
- Urinare dureroasă.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Inrebic

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se ține flaconul bine închis pentru a proteja de umiditate.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Inrebic

- Substanța activă este fedratinib. Fiecare capsulă conține diclorhidrat de fedratinib monohidrat, echivalent cu fedratinib 100 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - Conținutul capsulei conține celuloză microcristalină silicificată (conține celuloză microcristalină (E460) și dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)) și stearilfumarat de sodiu (vezi pct. 2, „Inrebic conține sodiu”).
 - Învelișul capsulei conține gelatină (E441), dioxid de titan (E171) și oxid roșu de fer (E172).
 - Cerneala de imprimare albă este compusă din șelac (E904), dioxid de titan (E171) și propilenglicol (E1520).

Cum arată Inrebic și conținutul ambalajului

- Inrebic se prezintă sub formă de capsule de 21,4 - 22,0 mm, de culoare brun-roșiatic, inscripționate cu „FEDR” pe capac și „100 mg” pe corp, cu cerneală albă.
- Capsulele sunt ambalate într-un flacon din polietilenă de înaltă densitate (HDPE), cu un sigiliu și un capac din polipropilenă cu protecție pentru copii. Fiecare flacon conține 120 de capsule și este ambalat într-o cutie de carton.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

Fabricantul

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000
vistor@vistor.is
medical.information@bms.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

De asemenea, informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile prin scanarea cu un smartphone a codului QR inclus pe ambalajul secundar. Aceleași informații sunt disponibile la următoarea adresă URL: www.inrebic-eu-pil.com.