

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Inrebic 100 mg σκληρά καψάκια

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μονοϋδρική διυδροχλωρική φεντρατινίμη, ισοδύναμη με 100 mg φεντρατινίμης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Κοκκινωπά-καφέ αδιαφανή καψάκια, 21,4 - 22,0 mm (μεγέθους 0), με τυπωμένη την ένδειξη «FEDR» στο καπάκι και την ένδειξη «100 mg» στο σώμα με λευκό μελάνι.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Inrebic ενδείκνυται για τη θεραπεία της σχετιζόμενης με τη νόσο σπληνομεγαλίας ή των συμπτωμάτων σε ενήλικες ασθενείς με πρωτοπαθή μυελοϊνωση, μυελοϊνωση μετά από αληθή πολυκυτταραιμία ή μυελοϊνωση μετά από ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση που είναι πρωτοθεραπευόμενοι με αναστολέα κινάσης Janus Associated Kinase (JAK) ή έχουν λάβει θεραπεία με ρουξολιτινίμη.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Inrebic θα πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται υπό την επίβλεψη ιατρών με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

#### Δοσολογία

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ρουξολιτινίμη, πριν ξεκινήσουν τη θεραπεία με Inrebic, πρέπει να μειώσουν σταδιακά και να διακόψουν τη ρουξολιτινίμη σύμφωνα με τις πληροφορίες συνταγογράφησης της ρουξολιτινίμης.

Η αρχική εξέταση των επιπέδων θειαμίνης (βιταμίνης B1), γενικές εξετάσεις αίματος, ηπατικές εξετάσεις, εξετάσεις της αμυλάσης/λιπάσης, του αζώτου ουρίας αίματος (BUN) και της κρεατινίνης θα πρέπει να λαμβάνονται πριν από την έναρξη της θεραπείας με Inrebic, κατά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όπως ενδείκνυται κλινικά. Η θεραπεία με Inrebic δεν θα πρέπει να ξεκινήσει σε ασθενείς με ανεπάρκεια θειαμίνης, μέχρι να διορθωθούν τα επίπεδα θειαμίνης (βλ. παράγραφο 4.4). Η έναρξη της θεραπείας με Inrebic δεν συνιστάται σε ασθενείς με αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων κάτω από  $50 \times 10^9/L$  και  $ANC < 1,0 \times 10^9/L$ .

Συνιστάται η χρήση προφυλακτικής αντιεμετικής αγωγής σύμφωνα με την τοπική πρακτική για τις πρώτες 8 εβδομάδες της θεραπείας και μετέπειτα η συνέχισή της όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ.

παράγραφο 4.4). Η χορήγηση του Inrebic μαζί με γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά μπορεί να μειώσει την επίπτωση της ναυτίας και του εμετού.

Η συνιστώμενη δόση του Inrebic είναι 400 mg άπαξ ημερησίως.

Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί για όσο διάστημα οι ασθενείς αποκομίζουν κλινικό όφελος. Θα πρέπει να εξετάζονται τροποποιήσεις της δόσης για αιματολογικές και μη αιματολογικές τοξικότητες (Πίνακας 1). Το Inrebic θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν τη δόση των 200 mg ημερησίως.

Εάν παραλειφθεί μια δόση, η επόμενη προγραμματισμένη δόση θα πρέπει να ληφθεί την επόμενη ημέρα. Δεν θα πρέπει να λαμβάνονται επιπλέον καψάκια για να αναπληρωθεί η δόση που παραλείφθηκε.

#### Τροποποιήσεις δόσης

Οι τροποποιήσεις της δόσης για αιματολογικές τοξικότητες, μη αιματολογικές τοξικότητες και αντιμετώπιση της εγκεφαλοπάθειας Wernicke (WE) παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

#### *Διαχείριση δόσης βάσει των επιπέδων θειαμίνης*

Πριν από την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια αυτής, τα επίπεδα της θειαμίνης θα πρέπει να αναπληρώνονται εάν είναι χαμηλά. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, τα επίπεδα της θειαμίνης θα πρέπει να αξιολογούνται περιοδικά (π.χ. μηνιαίως για τους πρώτους 3 μήνες και κατόπιν κάθε 3 μήνες) και όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Τροποποιήσεις της δόσης με ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4*

Εάν δεν είναι δυνατή η αποφυγή των συγχορηγούμενων ισχυρών αναστολέων του CYP3A4, η δόση του Inrebic θα πρέπει να μειωθεί στα 200 mg. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά (π.χ. τουλάχιστον εβδομαδιαίως) ως προς την ασφάλεια (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Σε περιπτώσεις όπου διακόπτεται η συγχορήγηση με ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, η δόση του Inrebic θα πρέπει να αυξηθεί στα 300 mg άπαξ ημερησίως κατά τη διάρκεια των πρώτων δύο εβδομάδων μετά από τη διακοπή του αναστολέα του CYP3A4 και στη συνέχεια στα 400 mg άπαξ ημερησίως, εφόσον είναι ανεκτή. Θα πρέπει να γίνουν επιπλέον προσαρμογές της δόσης, όπως απαιτείται, με βάση την παρακολούθηση της σχετιζόμενης με το Inrebic ασφάλειας και αποτελεσματικότητας.

#### *Επανακλιμάκωση δόσης*

Εάν η ανεπιθύμητη ενέργεια λόγω του Inrebic που οδήγησε σε μείωση της δόσης ελέγχεται με αποτελεσματική διαχείριση και η τοξικότητα υποχωρήσει για τουλάχιστον 28 ημέρες, το επίπεδο της δόσης μπορεί να αυξηθεί εκ νέου κατά ένα επίπεδο δόσης ανά μήνα μέχρι το αρχικό επίπεδο δόσης. Δεν συνιστάται επανακλιμάκωση της δόσης εάν η μείωση της δόσης οφειλόταν σε μη αιματολογική τοξικότητα Βαθμού 4, αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT), της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) ή της ολικής χολερυθρίνης Βαθμού  $\geq 3$  ή επανεμφάνιση αιματολογικής τοξικότητας Βαθμού 4.

**Πίνακας 1: Μειώσεις της δόσης για αιματολογικές, μη αιματολογικές τοξικότητες που προκύπτουν κατά τη θεραπεία και αντιμετώπιση της εγκεφαλοπάθειας Wernicke**

Αιματολογική τοξικότητα	Μείωση της δόσης
Θρομβοπενία Βαθμού 3 με ενεργή αιμορραγία (αριθμός αιμοπεταλίων $< 50 \times 10^9/l$ ) ή θρομβοπενία Βαθμού 4 (αριθμός αιμοπεταλίων $< 25 \times 10^9/l$ )	Προσωρινή διακοπή της δόσης του Inrebic μέχρι να υποχωρήσει σε Βαθμό $\leq 2$ (αριθμός αιμοπεταλίων $< 75 \times 10^9/l$ ) ή στην αρχική τιμή. Επανεναρξη της δόσης στα 100 mg ημερησίως κάτω από την τελευταία χορηγούμενη δόση.

Ουδετεροπενία Βαθμού 4 (απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων [ANC] < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l)	Προσωρινή διακοπή της δόσης του Inrebic μέχρι να υποχωρήσει σε Βαθμό ≤ 2 (ANC < 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l) ή στην αρχική τιμή. Επανάαρξη της δόσης στα 100 mg ημερησίως κάτω από την τελευταία χορηγούμενη δόση. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν αυξητικοί παράγοντες των κοκκιοκυττάρων κατά την κρίση του ιατρού (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).
Βαθμού 3 και υψηλότερου βαθμού αναιμία, ενδείκνυται μετάγγιση (επίπεδο αιμοσφαιρίνης < 8,0 g/dl)	Προσωρινή διακοπή της δόσης του Inrebic μέχρι να υποχωρήσει σε Βαθμό ≤ 2 (επίπεδο αιμοσφαιρίνης < 10,0 g/dl) ή στην αρχική τιμή. Επανάαρξη της δόσης στα 100 mg ημερησίως κάτω από την τελευταία χορηγούμενη δόση.
Επανεμφάνιση αιματολογικής τοξικότητας Βαθμού 4	Διακοπή του Inrebic κατά την κρίση του ιατρού.
<b>Μη αιματολογική τοξικότητα</b>	<b>Μείωση της δόσης</b>
Βαθμού ≥ 3 ναυτία, έμετος ή διάρροια που δεν ανταποκρίνεται σε υποστηρικτικά μέτρα εντός 48 ωρών	Προσωρινή διακοπή της δόσης του Inrebic μέχρι την υποχώρηση σε Βαθμό ≤ 1 ή στην αρχική τιμή. Επανάαρξη της δόσης στα 100 mg ημερησίως κάτω από την τελευταία χορηγούμενη δόση.
Βαθμού ≥ 3 ALT/AST (> 5,0 έως 20,0 x ανώτατο φυσιολογικό όριο [ULN]) ή χολερυθρίνη (> 3,0 έως 10,0 ULN)	Προσωρινή διακοπή της δόσης του Inrebic μέχρι την υποχώρηση σε Βαθμού ≤ 1 [AST/ALT (> ULN - 3,0 x ULN) ή χολερυθρίνη (> ULN - 1,5 x ULN)] ή στην αρχική τιμή. Επανάαρξη της δόσης στα 100 mg ημερησίως κάτω από την τελευταία χορηγούμενη δόση.  Παρακολούθηση ALT, AST και χολερυθρίνης (ολικής και άμεσης) κάθε 2 εβδομάδες για τουλάχιστον 3 μήνες μετά από τη μείωση της δόσης. Σε περίπτωση επανεμφάνισης αύξησης Βαθμού 3 ή υψηλότερου, διακόψτε τη θεραπεία με Inrebic.
Βαθμού ≥ 3 αμυλάση/λιπάση (> 2,0 έως 5,0 x ULN)	Προσωρινή διακοπή της δόσης του Inrebic μέχρι την υποχώρηση σε Βαθμό 1 (> ULN - 1,5 x ULN) ή στην αρχική τιμή. Επανάαρξη της δόσης στα 100 mg ημερησίως κάτω από την τελευταία χορηγούμενη δόση.  Παρακολούθηση της αμυλάσης / λιπάσης κάθε 2 εβδομάδες για τουλάχιστον 3 μήνες μετά από τη μείωση της δόσης. Σε περίπτωση επανεμφάνισης αύξησης Βαθμού 3 ή υψηλότερου, διακόψτε τη θεραπεία με Inrebic.
Άλλες μη αιματολογικές τοξικότητες Βαθμού ≥ 3	Προσωρινή διακοπή της δόσης του Inrebic μέχρι την υποχώρηση σε Βαθμό ≤ 1 ή στην αρχική τιμή. Επανάαρξη της δόσης στα 100 mg ημερησίως κάτω από την τελευταία χορηγούμενη δόση.

Διαχείριση των επιπέδων θειαμίνης και της εγκεφαλοπάθειας Wernicke	Μείωση της δόσης
Για επίπεδα θειαμίνης < του φυσιολογικού εύρους (74 έως 222 nmol/l)*, αλλά $\geq$ 30 nmol/l χωρίς σημεία ή συμπτώματα WE	Προσωρινή διακοπή θεραπείας με το Inrebic. Χορήγηση δόσης 100 mg από στόματος λαμβανόμενης θειαμίνης ημερησίως μέχρι τα επίπεδα της θειαμίνης να επανέλθουν στο φυσιολογικό εύρος*. Εξετάστε το ενδεχόμενο επανέναρξης της θεραπείας με Inrebic όταν τα επίπεδα θειαμίνης βρίσκονται εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών*.
Για επίπεδα θειαμίνης < 30 nmol/l χωρίς σημεία ή συμπτώματα WE	Προσωρινή διακοπή της θεραπείας με Inrebic. Ξεκινήστε θεραπεία με παρεντερική θειαμίνη σε θεραπευτικές δόσεις μέχρι τα επίπεδα της θειαμίνης να επιστρέψουν στο φυσιολογικό εύρος*. Εξετάστε το ενδεχόμενο επανέναρξης της θεραπείας με Inrebic όταν τα επίπεδα θειαμίνης βρίσκονται εντός του φυσιολογικού εύρους τιμών*.
Για σημεία ή συμπτώματα WE ανεξάρτητα από τα επίπεδα θειαμίνης	Διακόψτε τη θεραπεία με το Inrebic και χορηγήστε αμέσως θειαμίνη παρεντερικώς σε θεραπευτικές δόσεις.

\*Το φυσιολογικό εύρος της θειαμίνης ενδέχεται να διαφέρει ανάλογα με τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται στο εργαστήριο.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης [CLCr] 15 ml/min έως 29 ml/min κατά Cockcroft-Gault [C-G]), η δόση θα πρέπει να μειωθεί στα 200 mg. Δεν συνιστάται τροποποίηση της δόσης έναρξης για τους ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CLCr 30 ml/min έως 89 ml/min κατά C-G). Λόγω πιθανής αύξησης της έκθεσης, οι ασθενείς με προϋπάρχουσα μέτρια νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να χρειάζονται τουλάχιστον εβδομαδιαία παρακολούθηση της ασφάλειας και, εάν είναι απαραίτητο, τροποποιήσεις της δόσης βάσει των ανεπιθύμητων ενεργειών.

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η φαρμακοκινητική του Inrebic δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Η χρήση του Inrebic σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh ή ολική χολερυθρίνη > 3 φορές το ULN και οποιαδήποτε αύξηση AST) θα πρέπει να αποφεύγεται. Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης έναρξης για τους ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

##### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτούνται επιπλέον προσαρμογές της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (> 65 ετών).

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Inrebic σε παιδιά και εφήβους ηλικίας έως 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Το Inrebic προορίζεται για από στόματος χρήση.

Τα καψάκια δεν θα πρέπει να ανοίγονται, να σπάνε ή να μασώνονται. Θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα, κατά προτίμηση με νερό, και μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή. Η χορήγηση

μαζί με γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά μπορεί να μειώσει την επίπτωση της ναυτίας και του εμετού, συνειστάται η λήψη μαζί με τροφή.

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Κύηση (βλ. παράγραφο 4.6).

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Εγκεφαλοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης της εγκεφαλοπάθειας Wernicke

Αναφέρθηκαν περιστατικά σοβαρής και θανατηφόρου εγκεφαλοπάθειας, συμπεριλαμβανομένης της εγκεφαλοπάθειας Wernicke, σε ασθενείς που έλαβαν Inrebic. Η εγκεφαλοπάθεια Wernicke είναι μια νευρολογική επείγουσα κατάσταση που οφείλεται στην ανεπάρκεια θειαμίνης (βιταμίνης B1). Τα σημεία και συμπτώματα της εγκεφαλοπάθειας Wernicke μπορεί να περιλαμβάνουν αταξία, μεταβολές της νοητικής κατάστασης και οφθαλμοπληγία (π.χ. νυσταγμό, διπλωπία). Οποιαδήποτε μεταβολή της νοητικής κατάστασης, σύγχυση ή διαταραχή μνήμης θα πρέπει να εγείρει ανησυχία για πιθανή εγκεφαλοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης της εγκεφαλοπάθειας Wernicke και να οδηγήσει σε πλήρη αξιολόγηση, η οποία θα περιλαμβάνει νευρολογική εξέταση, αξιολόγηση των επιπέδων θειαμίνης και απεικονιστικό έλεγχο (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Τα επίπεδα θειαμίνης και η διατροφική κατάσταση στους ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας με Inrebic, περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (π.χ. μηνιαίως για τους πρώτους 3 μήνες και κατόπιν κάθε 3 μήνες) και όπως ενδείκνυται κλινικά. Η θεραπεία με το Inrebic δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με ανεπάρκεια θειαμίνης. Πριν από την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια αυτής, τα επίπεδα της θειαμίνης θα πρέπει να αναπληρώνονται εάν είναι χαμηλά. Εάν υπάρχει υποψία εγκεφαλοπάθειας, η θεραπεία με Inrebic θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να ξεκινά παρεντερική θεραπεία θειαμίνης πραγματοποιώντας παράλληλα αξιολογήσεις για όλες τις πιθανές αιτίες. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται έως ότου τα συμπτώματα αποδράμουν ή βελτιωθούν και τα επίπεδα θειαμίνης επανέλθουν στα φυσιολογικά επίπεδα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

#### Αναιμία, θρομβοπενία και ουδετεροπενία

Η θεραπεία με το Inrebic μπορεί να προκαλέσει αναιμία, θρομβοπενία και ουδετεροπενία. Θα πρέπει να πραγματοποιούνται πλήρεις αιματολογικές εξετάσεις κατά την έναρξη, περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Το Inrebic δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων  $< 50 \times 10^9/l$  και ANC  $< 1,0 \times 10^9/l$ .

#### Αναιμία

Η αναιμία παρουσιάζεται γενικά μέσα στους πρώτους 3 μήνες της θεραπείας. Οι ασθενείς με επίπεδο αιμοσφαιρίνης κάτω από 10,0 g/dl κατά την έναρξη της θεραπείας είναι πιθανότερο να αναπτύξουν αναιμία Βαθμού 3 ή υψηλότερου κατά τη διάρκεια της θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά (π.χ. μία φορά την εβδομάδα για τον πρώτο μήνα έως ότου βελτιωθούν τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης). Οι ασθενείς που αναπτύσσουν αναιμία μπορεί να χρειάζονται μεταγγίσεις αίματος. Εξετάστε το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης για ασθενείς που αναπτύσσουν αναιμία, ιδιαίτερα για εκείνους που εξαρτώνται από μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

#### Θρομβοπενία

Η θρομβοπενία παρουσιάζεται γενικά μέσα στους πρώτους 3 μήνες της θεραπείας. Ασθενείς με χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων ( $< 100 \times 10^9/l$ ) κατά την έναρξη της θεραπείας είναι πιθανότερο να αναπτύξουν θρομβοπενία Βαθμού 3 ή υψηλότερου κατά τη διάρκεια της θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά (π.χ. μία φορά την εβδομάδα για τον πρώτο μήνα έως ότου βελτιωθεί ο αριθμός αιμοπεταλίων) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Η θρομβοπενία είναι γενικά αναστρέψιμη

και συνήθως αντιμετωπίζεται με υποστηρικτική θεραπεία, όπως προσωρινές διακοπές της δόσης, μείωση της δόσης ή/και μεταγίσεις αιμοπεταλίων, εάν είναι απαραίτητο. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τον αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας που σχετίζεται με τη θρομβοπενία.

#### Ουδετεροπενία

Η ουδετεροπενία ήταν γενικά αναστρέψιμη και αντιμετωπίστηκε με προσωρινή αναστολή του Inrebic (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

#### Γαστρεντερικά συμβάντα

Η ναυτία, ο έμετος και η διάρροια συγκαταλέγονται στις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Inrebic. Οι περισσότερες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι Βαθμού 1 ή 2 και συνήθως λαμβάνουν χώρα εντός των πρώτων 2 εβδομάδων της θεραπείας. Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης κατάλληλης προφυλακτικής αντιεμετικής θεραπείας (π.χ. ανταγωνιστές υποδοχέων 5-HT<sub>3</sub>) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Inrebic. Αντιμετωπίστε τη διάρροια με αντιδιαρροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα αμέσως κατά την πρώτη εμφάνιση των συμπτωμάτων. Για περιπτώσεις ναυτίας, εμετού και διάρροιας Βαθμού 3 ή υψηλότερου που δεν ανταποκρίνονται σε υποστηρικτικά μέτρα εντός 48 ωρών, η δόση του Inrebic θα πρέπει να διακόπτεται μέχρι να αποδράμουν σε Βαθμό 1 ή μικρότερο βαθμό/στον αρχικό βαθμό. Η δόση θα πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου στα 100 mg ημερησίως κάτω από την τελευταία χορηγούμενη δόση. Τα επίπεδα της θειαμίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αναπληρώνονται όπως απαιτείται (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

#### Ηπατική τοξικότητα

Έχουν αναφερθεί αυξήσεις των ALT και AST με τη θεραπεία με Inrebic και ένα περιστατικό ηπατικής ανεπάρκειας. Η ηπατική λειτουργία των ασθενών θα πρέπει να παρακολουθείται κατά την έναρξη της θεραπείας, τουλάχιστον μηνιαίως για τους πρώτους 3 μήνες, περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όπως ενδείκνυται κλινικά. Μετά την παρατηρούμενη τοξικότητα, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον κάθε 2 εβδομάδες μέχρι την αποδρομή. Οι αυξήσεις των ALT και AST ήταν γενικά αναστρέψιμες με τροποποιήσεις της δόσης ή οριστική διακοπή της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

#### Αυξημένη αμυλάση/λιπάση

Έχουν αναφερθεί αυξήσεις της αμυλάσης ή/και της λιπάσης με τη θεραπεία με το Inrebic και ένα περιστατικό παγκρεατίτιδας. Η αμυλάση και η λιπάση των ασθενών θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά την έναρξη της θεραπείας, τουλάχιστον μηνιαίως για τους πρώτους 3 μήνες, περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όπως ενδείκνυται κλινικά. Μετά την παρατηρούμενη τοξικότητα, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον κάθε 2 εβδομάδες μέχρι την αποδρομή. Για αμυλάση ή/και λιπάση Βαθμού 3 ή υψηλότερου, συνιστώνται τροποποιήσεις της δόσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

#### Αυξημένη κρεατινίνη

Έχουν αναφερθεί αυξήσεις της κρεατινίνης με τη θεραπεία με το Inrebic (βλ. παράγραφο 4.8). Τα επίπεδα κρεατινίνης των ασθενών θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά την έναρξη της θεραπείας, τουλάχιστον μηνιαίως για τους πρώτους 3 μήνες, περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και όπως ενδείκνυται κλινικά. Για σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CL<sub>cr</sub> 15 ml/min έως 29 ml/min κατά C-G), συνιστώνται τροποποιήσεις της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Αλληλεπιδράσεις

Η ταυτόχρονη χορήγηση του Inrebic με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 αυξάνει την έκθεση στο Inrebic. Η αυξημένη έκθεση στο Inrebic μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών. Εξετάστε το ενδεχόμενο εναλλακτικών θεραπειών που δεν αναστέλλουν ισχυρά τη δραστηριότητα του CYP3A4, αντί των ισχυρών αναστολέων του CYP3A4. Εάν δεν είναι δυνατή η αντικατάσταση των ισχυρών αναστολέων του CYP3A4, η δόση του Inrebic θα πρέπει να μειωθεί όταν χορηγείται με

ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, (π.χ. κετοконаζόλη, ριτοναβίρη). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά (π.χ. τουλάχιστον εβδομαδιαίως) ως προς την ασφάλεια. Η παρατεταμένη συγχορήγηση ενός μέτριου αναστολέα του CYP3A4 μπορεί να απαιτεί στενή παρακολούθηση της ασφάλειας και, εάν είναι απαραίτητο, τροποποιήσεις της δόσης βάσει των ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Οι παράγοντες που αναστέλλουν ταυτόχρονα το CYP3A4 και το CYP2C19 (π.χ. φλουконаζόλη, φλουβοξαμίνη) ή τον συνδυασμό των αναστολέων του CYP3A4 και του CYP2C19 μπορεί να αυξήσουν την έκθεση στο Inrebic. Συνεπώς, οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα διπλούς αναστολείς του CYP3A4 και του CYP2C19 ενδέχεται να χρειάζονται πιο εντατική παρακολούθηση ασφάλειας και, εφόσον είναι απαραίτητο, τροποποιήσεις της δόσης του Inrebic βάσει των ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Οι παράγοντες που επάγουν ισχυρά ή μέτρια το CYP3A4 (π.χ. φαιντοΐνη, ριφαμπικίνη, εφραβιρένζη) ενδέχεται να μειώσουν την έκθεση στο Inrebic και θα πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς που λαμβάνουν Inrebic (βλ. παράγραφο 4.5).

Εάν το Inrebic πρόκειται να συγχορηγηθεί με υπόστρωμα του CYP3A4 (π.χ. μιδαζολάμη, σιμβαστατίνη), του CYP2C19 (π.χ. ομεπραζόλη, S-μεφαιντοΐνη) ή του CYP2D6 (π.χ. μετοπρολόλη, δεξτρομεθορφάνη), οι τροποποιήσεις της δόσης των συγχορηγούμενων φαρμάκων θα πρέπει να γίνονται όπως απαιτείται, με στενή παρακολούθηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας (βλ. παράγραφο 4.5).

Εάν το Inrebic πρόκειται να συγχορηγηθεί με παράγοντες που απεκκρίνονται από τους νεφρούς μέσω του μεταφορέα οργανικών κατιόντων (OCT)2 και του μεταφορέα εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών (MATE)1/2-K (π.χ. μετφορμίνη), απαιτείται προσοχή και θα πρέπει να γίνονται τροποποιήσεις της δόσης όπως απαιτείται (βλ. παράγραφο 4.5).

Η ταυτόχρονη χρήση αυξητικών αιμοποιητικών παραγόντων με το Inrebic δεν έχει μελετηθεί. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτών των συγχορηγήσεων δεν είναι γνωστή (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.2).

#### Μείζονα ανεπιθύμητα καρδιακά συμβάντα (ΜΑΚΣ)

Σε μια μεγάλη τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστική ουσία μελέτη για την τοφασιτινίμη (έναν άλλο αναστολέα της JAK) σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ηλικίας 50 ετών και άνω με τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, παρατηρήθηκε με την τοφασιτινίμη υψηλότερη συχνότητα μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων (ΜΑΚΣ), οριζόμενων ως καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΕΜ) και μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, σε σύγκριση με τους αναστολείς του TNF.

Έχουν αναφερθεί μείζονα ανεπιθύμητα καρδιακά συμβάντα σε ασθενείς που λαμβάνουν Inrebic. Πριν από την έναρξη ή τη συνέχιση της θεραπείας με Inrebic, θα πρέπει να εξετάζονται τα οφέλη και οι κίνδυνοι για τον εκάστοτε ασθενή, ιδιαίτερα σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, σε ασθενείς που είναι τη δεδομένη στιγμή ή υπήρξαν μακροχρόνιοι καπνιστές και σε ασθενείς με ιστορικό αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου ή άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου.

#### Θρόμβωση

Σε μια μεγάλη τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστική ουσία μελέτη για την τοφασιτινίμη (έναν άλλο αναστολέα της JAK) σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ηλικίας 50 ετών και άνω με τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, παρατηρήθηκε με την τοφασιτινίμη μια δοσοεξαρτώμενη υψηλότερη συχνότητα φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (ΦΘΕ), συμπεριλαμβανομένης της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ), σε σύγκριση με τους αναστολείς του TNF.



Έχουν αναφερθεί συμβάντα εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) σε ασθενείς που λαμβάνουν Inrebic. Πριν από την έναρξη ή τη συνέχιση της θεραπείας με Inrebic, θα πρέπει να εξετάζονται τα οφέλη και οι κίνδυνοι για τον εκάστοτε ασθενή, ιδιαίτερα σε ασθενείς με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 «Μείζονα ανεπιθύμητα καρδιακά συμβάντα (ΜΑΚΣ)»).

Σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ, εκτός των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου ή κινδύνου κακοήθειας, το Inrebic θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή. Οι παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ, πέραν των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου ή κινδύνου κακοήθειας, περιλαμβάνουν προηγούμενο ΦΘΕ, ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση, ακινητοποίηση, χρήση συνδυαστικών ορμονικών αντισυλληπτικών ή θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και κληρονομική διαταραχή της πήξης του αίματος.

Οι ασθενείς θα πρέπει να επαναξιολογούνται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Inrebic ώστε να προσδιορίζεται αν υπάρχουν μεταβολές στον κίνδυνο για ΦΘΕ.

Να αξιολογείτε άμεσα τους ασθενείς με σημεία και συμπτώματα ΦΘΕ και να διακόπτετε τη χορήγηση του Inrebic σε ασθενείς με πιθανολογούμενο ΦΘΕ, ανεξάρτητα από τη δόση.

### Δευτεροπαθείς κακοήθειες

Σε μια μεγάλη τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστική ουσία μελέτη για την τοφασιτινίμη (έναν άλλο αναστολέα JAK) σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ηλικίας 50 ετών και άνω με τουλάχιστον έναν πρόσθετο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, παρατηρήθηκε με την τοφασιτινίμη υψηλότερη συχνότητα κακοηθειών, ιδιαίτερα του καρκίνου του πνεύμονα, του λεμφώματος και του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος (NMSC), σε σύγκριση με τους αναστολείς του TNF.

Έχουν αναφερθεί λέμφωμα και άλλες κακοήθειες σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς JAK, συμπεριλαμβανομένου και του Inrebic. Πριν από την έναρξη ή τη συνέχιση της θεραπείας με Inrebic, θα πρέπει να εξετάζονται τα οφέλη και οι κίνδυνοι για τον εκάστοτε ασθενή, ιδιαίτερα σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω και σε ασθενείς που είναι τη δεδομένη στιγμή ή υπήρξαν μακροχρόνιοι καπνιστές.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### Ηλικιωμένοι

Η εμπειρία στην ηλικιακή ομάδα των 75 ετών και άνω είναι περιορισμένη. Σε κλινικές μελέτες, το 13,8 % (28/203) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Inrebic ήταν 75 ετών και άνω, ενώ εκδηλώνονταν συχνότερα σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας.

### Έκδοχα

Τα καψάκια Inrebic περιέχουν λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φεντρατινίμη

Η φεντρατινίμη μεταβολίζεται από πολλαπλά CYP *in vitro* με την κυρίαρχη συμβολή του CYP3A4 και με μικρότερη συμβολή από το CYP2C19 και τις μονοοξυγενάσες που περιέχουν φλαβίνη (FMO).

#### Ισχυροί και μέτριοι αναστολείς του CYP3A4

Η συγχωρήγηση κετοконаζόλης (ισχυρός αναστολέας του CYP3A4: 200 mg δύο φορές ημερησίως) με εφάπαξ δόση φεντρατινίμπης (300 mg) αύξησε την περιοχή της φεντρατινίμπης κάτω από την καμπύλη χρόνου συγκέντρωσης στο πλάσμα από τον χρόνο μηδέν έως το άπειρο ( $AUC_{inf}$ ) κατά περίπου 3 φορές (βλ. παράγραφο 4.2).

Με βάση τις προσομοιώσεις φαρμακοκινητικών μοντέλων που βασίζονται στη φυσιολογία (PBPK), η συγχωρήγηση μέτριων αναστολέων του CYP3A4, η ερυθρομυκίνη (500 mg τρεις φορές ημερησίως) ή η διλτιαζέμη (120 mg δύο φορές ημερησίως), με φεντρατινίμπη 400 mg άπαξ ημερησίως προβλέπεται να αυξήσει την AUC φεντρατινίμπης σε σταθερή κατάσταση κατά 1,1 φορές. Δεν μπορούν να αποκλειστούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες έπειτα από παρατεταμένη συγχωρήγηση μέτριου αναστολέα του CYP3A4.

#### Ταυτόχρονη αναστολή του CYP3A4 και του CYP2C19

Η συγχωρήγηση φλουконаζόλης (διπλός αναστολέας του CYP3A4 και του CYP2C19, 200 mg άπαξ ημερησίως) με μία εφάπαξ δόση φεντρατινίμπης (100 mg) αύξησε την  $AUC_{inf}$  της φεντρατινίμπης κατά 1,7 φορές.

Με βάση προσομοιώσεις PBPK, η συγχωρήγηση φλουконаζόλης (200 mg άπαξ ημερησίως) με φεντρατινίμπη 400 mg άπαξ ημερησίως προβλέπεται να αυξήσει την AUC φεντρατινίμπης σε σταθερή κατάσταση κατά 1,5 φορές.

Λόγω δυνητικής αύξησης της έκθεσης στη φεντρατινίμπη, οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα διπλούς αναστολείς του CYP3A4 και του CYP2C19 ενδέχεται να χρειάζονται πιο εντατική παρακολούθηση ασφάλειας και, εφόσον είναι απαραίτητο, τροποποιήσεις της δόσης του Ingrebic βάσει των ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Ισχυροί και μέτριοι επαγωγείς του CYP3A4

Η συγχωρήγηση ριφαμπικίνης (ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4: 600 mg άπαξ ημερησίως) ή εφαιβρένζης (μέτριος επαγωγέας του CYP3A4: 600 mg άπαξ ημερησίως) με εφάπαξ δόση φεντρατινίμπης (500 mg) μείωσε την  $AUC_{inf}$  της φεντρατινίμπης κατά περίπου 80 % ή 50 %, αντίστοιχα.

#### Αναστολείς αντλίας πρωτονίων

Η συγχωρήγηση παντοπραζόλης (αναστολέας αντλίας πρωτονίων: 40 mg ημερησίως) με εφάπαξ δόση φεντρατινίμπης (500 mg) αύξησε την  $AUC_{inf}$  της φεντρατινίμπης σε κλινικά μη σημαντικό βαθμό (κατά 1,15 φορές). Συνεπώς, η αύξηση του γαστρικού pH δεν αναμένεται να έχει κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στη φεντρατινίμπη και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για την ταυτόχρονη χορήγηση φεντρατινίμπης με παράγοντες που αυξάνουν το γαστρικό pH.

#### Επίδραση της φεντρατινίμπης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

##### Επιδράσεις σε ένζυμα: Υποστρώματα CYP3A4, CYP2C19 ή CYP2D6

Η συγχωρήγηση φεντρατινίμπης με το υπόστρωμα του CYP3A4, τη μιδαζολάμη (2 mg), το υπόστρωμα του CYP2C19, την ομεπραζόλη (20 mg) και το υπόστρωμα του CYP2D6, τη μετοπρολόλη (100 mg), αυξάνει την  $AUC_{inf}$  της μιδαζολάμης, της ομεπραζόλης και της μετοπρολόλης κατά 3,8, 2,8 και 1,8 φορές, και τις μέγιστες συγκεντρώσεις ( $C_{max}$ ) κατά 1,8, 1,1 και 1,6 φορές, αντίστοιχα. Συνεπώς, οι τροποποιήσεις της δόσης των φαρμακευτικών προϊόντων που αποτελούν υποστρώματα των CYP3A4, CYP2C19 ή CYP2D6 θα πρέπει να γίνονται όπως απαιτείται, με στενή παρακολούθηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας.

##### Επιδράσεις στους μεταφορείς

Σε *in vitro* μελέτες, η φεντρατινίμπη αναστέλλει τη γλυκοπρωτεΐνη P (P-gp), την πρωτεΐνη αντίστασης καρκίνου του μαστού (BCRP), τον MATE1, τον MATE2-K, το πολυπεπτιδίο μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP)1B1, το OATP1B3 και τον OCT2. Η συγχωρήγηση μίας δόσης φεντρατινίμπης (600 mg) με μία δόση διγοξίνης (υπόστρωμα P-gp: 0,25 mg), ροσουβαστατίνης (υπόστρωμα OATP1B1/1B3 και BCRP: 10 mg) και μεφορμίνης (υπόστρωμα OCT2 και MATE1/2-K: 1000 mg) δεν είχε κλινικά ουσιαστική επίδραση στην  $AUC_{inf}$  της διγοξίνης, της ροσουβαστατίνης και της μεφορμίνης. Η νεφρική κάθαρση της μεφορμίνης ήταν μειωμένη κατά

36 % παρουσία της φεντρατινίμπης. Η υπογλυκαιμική φαρμακοδυναμική δράση της μετορμίνης παρουσία της φεντρατινίμπης εμφανίζεται μειωμένη, με την AUC<sub>0-3h</sub> της γλυκόζης να είναι υψηλότερη κατά 17 %. Απαιτείται προσοχή και θα πρέπει να γίνονται τροποποιήσεις της δόσης όπως απαιτείται για παράγοντες που απεκκρίνονται από τους νεφρούς μέσω των OCT2 and MATE1/2-K.

#### Αυξητικοί αιμοποιητικοί παράγοντες

Η ταυτόχρονη χρήση αυξητικών αιμοποιητικών παραγόντων και φεντρατινίμπης δεν έχει μελετηθεί. Δεν είναι γνωστό εάν η αναστολή των JAK από τη φεντρατινίμπη μειώνει την αποτελεσματικότητα των αυξητικών αιμοποιητικών παραγόντων ή εάν οι αυξητικοί αιμοποιητικοί παράγοντες επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της φεντρατινίμπης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη

Οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να ενημερώνονται να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες ενώ λαμβάνουν Inrebic και θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Inrebic και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά από την τελευταία δόση.

#### Κύηση

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Inrebic σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Η έκθεση σε αυτές τις μελέτες ήταν χαμηλότερη από την έκθεση του ανθρώπου στη συνιστώμενη δόση. Με βάση τον μηχανισμό δράσης του, το Inrebic μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo. Το Inrebic ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων, τους αναστολείς JAK, που έχει καταδειχθεί σε κυοφορούντες αρουραίους και κουνέλια ότι προκαλεί εμβρυϊκή θνητότητα και τερατογένεση σε κλινικά σχετικές εκθέσεις. Το Inrebic αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3). Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά από την τελευταία δόση. Εάν το Inrebic χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή εάν η ασθενής μείνει έγκυος ενόσω λαμβάνει αυτό το φαρμακευτικό προϊόν, η ασθενής θα πρέπει να ενημερωθεί για τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το έμβryo.

#### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η φεντρατινίμπη/οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα παιδιά που θηλάζουν δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Οι γυναίκες δεν πρέπει να θηλάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Inrebic και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά την τελευταία δόση του Inrebic.

#### Γονιμότητα

Δεν διατίθενται δεδομένα σε ανθρώπους σχετικά με την επίδραση της φεντρατινίμπης στη γονιμότητα. Δεν διατίθενται δεδομένα για τις επιδράσεις στη γονιμότητα σε ζώα σε κλινικά σχετικά επίπεδα έκθεσης (βλ. παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Inrebic έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς που εμφανίζουν ζάλη μετά από τη λήψη του Inrebic θα πρέπει να αποφεύγουν την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων.

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι συνολικές πληροφορίες ασφάλειας του Inrebic αξιολογήθηκαν σε 608 ασθενείς που έλαβαν συνεχείς δόσεις Inrebic σε κλινικές μελέτες Φάσης 1, 2 και 3.

### Πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής μυελοϊνώση (JAKARTA, JAKARTA2, ARD11936)

Σε κλινικές μελέτες ασθενών με πρωτοπαθή μυελοϊνώση (MF), μυελοϊνώση μετά από αληθή πολυκυτταραιμία (MF μετά από PV) ή μυελοϊνώση μετά από ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση (MF μετά από ET), που έλαβαν θεραπεία με Inrebic 400 mg (N = 203), συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε ρουξολιτινίμη (N = 97, JAKARTA2), η διάμεση έκθεση ήταν 35,6 εβδομάδες (εύρος 0,7 έως 114,6 εβδομάδες) και ο διάμεσος αριθμός έναρξης κύκλων (1 κύκλος = 28 ημέρες) ήταν 9 κύκλοι. Εξήντα τρία τοις εκατό των 203 ασθενών εκτέθηκαν για διάστημα 6 ή περισσότερων μηνών και το 38 % εκτέθηκε για 12 μήνες ή περισσότερο.

Μεταξύ των 203 ασθενών με μυελοϊνώση που έλαβαν δόση 400 mg Inrebic στις κλινικές μελέτες, οι συχνότερες μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διάρροια (67,5 %), ναυτία (61,6 %) και έμετος (44,8 %). Οι συχνότερες αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αναιμία (99,0 %) και θρομβοπενία (68,5 %) βάσει εργαστηριακών τιμών (Πίνακας 2). Οι συχνότερες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με μυελοϊνώση που έλαβαν θεραπεία με 400 mg ήταν η αναιμία (2,5 % βάσει των αναφερόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών και όχι των εργαστηριακών τιμών) και διάρροια (1,5 %). Οριστική διακοπή λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας ανεξαρτήτως αιτιολογικής σχέσης, παρουσιάστηκε στο 24 % των ασθενών που έλαβαν 400 mg Inrebic.

### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες για όλη τη διάρκεια της θεραπείας (Πίνακας 2) παρατίθενται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα MedDRA. Σε κάθε κατηγορία/οργανικό σύστημα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται κατά συχνότητα, με τις συχνότερες ενέργειες να προηγούνται. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

**Πίνακας 2: Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και προτιμώμενο όρο**

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Όλοι οι βαθμοί συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ουρολοιμώξη	Πολύ συχνές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αναιμία <sup>α</sup>	Πολύ συχνές
	Θρομβοπενία <sup>α</sup>	Πολύ συχνές
	Ουδετεροπενία <sup>α</sup>	Πολύ συχνές
	Αιμορραγία <sup>β</sup>	Πολύ συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Λιπάση αυξημένη <sup>α</sup>	Πολύ συχνές
	Αμυλάση αυξημένη <sup>α</sup>	Πολύ συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές
	Εγκεφαλοπάθεια Wernicke	Συχνές
	Ζάλη	Συχνές
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση	Συχνές

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Όλοι οι βαθμοί συχνότητα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια	Πολύ συχνές
	Έμετος	Πολύ συχνές
	Ναυτία	Πολύ συχνές
	Δυσκοιλιότητα	Πολύ συχνές
	Δυσπεψία	Συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη <sup>α</sup>	Πολύ συχνές
	Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη <sup>α</sup>	Πολύ συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οστικός πόνος	Συχνές
	Μυϊκοί σπασμοί	Πολύ συχνές
	Πόνος στα άκρα	Συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη <sup>α</sup>	Πολύ συχνές
	Δυσουρία	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση/ Εξασθένιση	Πολύ συχνές
Παρακλινικές εξετάσεις	Σωματικό βάρος αυξημένο	Συχνές

MedDRA = Ιατρικό λεξικό για κανονιστικές δραστηριότητες

SMQ = Τυποποιημένο ερώτημα MedDRA (μια ομαδοποίηση διαφόρων προτιμώμενων όρων του MedDRA για την καταγραφή μιας ιατρικής έννοιας).

<sup>α</sup> Η συχνότητα βασίζεται σε εργαστηριακή τιμή.

<sup>β</sup> Η αιμορραγία περιλαμβάνει οποιονδήποτε τύπο σχετίζεται με θρομβοπενία που απαιτεί κλινική παρέμβαση. Η αιμορραγία αξιολογείται με τη χρήση των όρων αιμορραγίας βάσει SMQ του MedDRA (διευρυμένο πεδίο).

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

#### Εγκεφαλοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης της εγκεφαλοπάθειας Wernicke

Σοβαρά περιστατικά εγκεφαλοπάθειας, συμπεριλαμβανομένου 1 τεκμηριωμένου περιστατικού εγκεφαλοπάθειας Wernicke αναφέρθηκαν στο 1,3 % (8/608) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Inrebic σε κλινικές μελέτες. 7 ασθενείς λάμβαναν Inrebic στα 500 mg ημερησίως πριν από την εμφάνιση νευρολογικών ευρημάτων και είχαν προδιαθεσικούς παράγοντες όπως υποσιτισμό, γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες και άλλους παράγοντες κινδύνου που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε ανεπάρκεια θειαμίνης. Ένας ασθενής που έλαβε θεραπεία με Inrebic στα 400 mg προσδιορίστηκε ότι είχε ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Τα περισσότερα συμβάντα υποχώρησαν με ορισμένα υπολειπόμενα νευρολογικά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας μνήμης, της γνωστικής δυσλειτουργίας και της ζάλης, εκτός από ένα θανατηφόρο περιστατικό (1/608, 0,16 %). Επρόκειτο για ασθενή με καρκίνο της κεφαλής και του τραχήλου, εγκεφαλική μετάσταση, δυσκολία στη σίτιση και απώλεια βάρους, ο οποίος έλαβε 500 mg φεντρατινίμης σε μελέτη για μια άλλη ένδειξη (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4 για τις οδηγίες παρακολούθησης και αντιμετώπισης και παράγραφο 4.9).

#### Γαστρεντερική τοξικότητα

Η ναυτία, ο έμετος και η διάρροια συγκαταλέγονται στις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το Inrebic. Σε ασθενείς με μυελοϊνώση που έλαβαν θεραπεία με 400 mg Inrebic, εμφανίστηκε διάρροια στο 68 % των ασθενών, ναυτία στο 62 % των ασθενών και έμετος στο 45 % των ασθενών. Διάρροια, ναυτία και έμετος Βαθμού 3 εμφανίστηκαν σε ποσοστό 5 %, 0,5 % και 2 % των ασθενών, αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ναυτίας, εμετού και διάρροιας οποιουδήποτε βαθμού ήταν 2 ημέρες, με το 75 % των περιστατικών να εμφανίζεται εντός 3 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Αναφέρθηκαν προσωρινές διακοπές και μειώσεις της δόσης λόγω γαστρεντερικής τοξικότητας σε ποσοστό 11 % και 9 % των ασθενών,

αντίστοιχα. Οριστική διακοπή των 400 mg Inrebic προέκυψε λόγω γαστρεντερικής τοξικότητας στο 4 % των ασθενών (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4 για οδηγίες παρακολούθησης και αντιμετώπισης).

#### Αναιμία

Σε ασθενείς με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή μυελοϊνώση που έλαβαν θεραπεία με 400 mg Inrebic, το 52 % των ασθενών εμφάνισαν αναιμία Βαθμού 3. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση του συμβάντος αναιμίας Βαθμού 3 ήταν περίπου 60 ημέρες, με το 75 % των περιστατικών να εμφανίζεται εντός 4 μηνών από την έναρξη της θεραπείας. Το 58 % των ασθενών που έλαβε θεραπεία με 400 mg Inrebic έλαβε μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων ενώ οριστική διακοπή των 400 mg Inrebic σημειώθηκε λόγω αναιμίας σε ποσοστό 1,5 % των ασθενών (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4 για οδηγίες παρακολούθησης και αντιμετώπισης).

#### Θρομβοπενία

Σε ασθενείς με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή μυελοϊνώση που έλαβαν θεραπεία με 400 mg Inrebic, το 14 % και το 9 % των ασθενών ανέπτυξε θρομβοπενία Βαθμού 3 και Βαθμού 4, αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση θρομβοπενίας Βαθμού 3 ή 4 ήταν περίπου 70 ημέρες, με το 75 % των περιστατικών να εμφανίζεται εντός 7 μηνών από την έναρξη της θεραπείας. Το 9 % των ασθενών που έλαβε θεραπεία με 400 mg Inrebic έλαβε μεταγγίσεις αιμοπεταλίων. Αιμορραγία (σχετιζόμενη με θρομβοπενία), η οποία έχριζε κλινικής παρέμβασης εμφανίστηκε στο 11 % των ασθενών. Οριστική διακοπή της θεραπείας λόγω θρομβοπενίας σημειώθηκε στο 3 % των ασθενών (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4 για οδηγίες παρακολούθησης και αντιμετώπισης).

#### Ουδετεροπενία

Παρατηρήθηκε ουδετεροπενία Βαθμού 4 σε ποσοστό 3,5 % των ασθενών και αναφέρθηκε προσωρινή διακοπή της δόσης λόγω ουδετεροπενίας σε ποσοστό 0,5 % των ασθενών (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4 για οδηγίες παρακολούθησης και αντιμετώπισης).

#### Ηπατική τοξικότητα

Παρατηρήθηκαν αυξήσεις των ALT και AST (όλων των Βαθμών) σε ποσοστό 52 % και 59 %, αντίστοιχα, Βαθμού 3 ή 4 σε ποσοστό 3 % και 2 %, αντίστοιχα, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με 400 mg Inrebic. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση αύξησης της τρανσαμινάσης οποιουδήποτε βαθμού ήταν περίπου 1 μήνας, με το 75 % των περιστατικών να εμφανίζεται εντός 3 μηνών από την έναρξη της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4 για οδηγίες παρακολούθησης και αντιμετώπισης).

#### Αυξημένη αμυλάση/λιπάση

Αυξήσεις της αμυλάσης ή/και της λιπάσης (όλων των Βαθμών) παρατηρήθηκαν στο 24 % και 40 %, αντίστοιχα, των ασθενών με μυελοϊνώση που έλαβαν θεραπεία με το Inrebic. Τα περισσότερα από αυτά τα συμβάντα ήταν Βαθμού 1 ή 2, με Βαθμό 3/4 σε ποσοστό 2,5 % και 12 %, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.2). Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη αύξησης αμυλάσης ή λιπάσης οποιουδήποτε βαθμού ήταν 16 ημέρες, με το 75 % των περιστατικών να εμφανίζεται εντός 3 μηνών από την έναρξη της θεραπείας. Οριστική διακοπή της θεραπείας λόγω αυξημένης αμυλάσης ή/και λιπάσης επήλθε στο 1,0 % των ασθενών που έλαβαν 400 mg Inrebic (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4 για οδηγίες παρακολούθησης και αντιμετώπισης).

#### Αυξημένη κρεατινίνη

Αυξήσεις της κρεατινίνης (όλων των Βαθμών) παρατηρήθηκαν στο 74 % των ασθενών με μυελοϊνώση που έλαβαν 400 mg Inrebic. Αυτές οι αυξήσεις ήταν γενικά ασυμπτωματικά συμβάντα Βαθμού 1 ή 2, με αυξήσεις Βαθμού 3 να παρατηρούνται στο 3 % των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη αύξησης της κρεατινίνης οποιουδήποτε βαθμού ήταν 27 ημέρες, με το 75 % των περιστατικών να εμφανίζεται εντός 3 μηνών από την έναρξη της θεραπείας. Αναφέρθηκαν προσωρινές διακοπές και μειώσεις της δόσης λόγω αυξημένης κρεατινίνης σε ποσοστό 1 % και 0,5 % των ασθενών, αντίστοιχα. Οριστική διακοπή της θεραπείας λόγω αυξημένης κρεατινίνης σημειώθηκε σε ποσοστό 1,5 % των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με 400 mg Inrebic (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Η εμπειρία όσον αφορά την υπερδοσολογία του Inrebic είναι περιορισμένη. Κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών του Inrebic σε ασθενείς με μυελοϊνώση, οι δόσεις κλιμακώθηκαν έως τα 600 mg ανά ημέρα συμπεριλαμβανομένης 1 ακούσιας υπερδοσολογίας στα 800 mg. Σε δόσεις άνω των 400 mg, η γαστρεντερική τοξικότητα, η κόπωση και η ζάλη καθώς και η αναιμία και η θρομβοπενία έτειναν να εμφανίζονται συχνότερα. Στα συγκεντρωτικά δεδομένα κλινικών μελετών, η εγκεφαλοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης της εγκεφαλοπάθειας Wernicke, συσχετίστηκε με τις δόσεις των 500 mg. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, δεν θα πρέπει να χορηγείται περαιτέρω θεραπεία με το Inrebic. Το άτομο θα πρέπει να παρακολουθείται κλινικά και θα πρέπει να λαμβάνονται υποστηρικτικά μέτρα, όπως ενδείκνυται κλινικά.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης, Κωδικός ATC: L01EJ02

#### Μηχανισμός δράσης

Η φεντρατινίμη είναι ένας αναστολέας κινάσης με δράση κατά της άγριου τύπου και της μεταλλακτικά ενεργοποιημένης κινάσης Janus Associated Kinase 2 (JAK2) και της κινάσης τυροσίνης τύπου FMS 3 (FLT3). Η φεντρατινίμη είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας JAK2 με υψηλότερη ανασταλτική δραστηριότητα για την JAK2 έναντι των μελών της οικογένειας JAK1, JAK3 και TYK2. Η φεντρατινίμη μείωσε τη διαμεσολαβούμενη από την JAK2 φωσφορυλίωση των πρωτεϊνών μεταγωγέα σήματος και ενεργοποιητή μεταγραφής (STAT3/5) και ανέστειλε τον πολλαπλασιασμό των κακοήθων κυττάρων *in vitro* και *in vivo*.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η φεντρατινίμη αναστέλλει την επαγόμενη από κυτταροκίνη φωσφορυλίωση του μεταγωγέα σήματος και ενεργοποιητή μεταγραφής (STAT)3 στο ολικό αίμα των ασθενών με μυελοϊνώση. Μία εφάπαξ χορήγηση δόσης 300, 400 ή 500 mg φεντρατινίμης οδήγησε σε μέγιστη αναστολή της φωσφορυλίωσης STAT3 περίπου 2 ώρες μετά από τη χορήγηση της δόσης, με τιμές που επανήλθαν κοντά στην αρχική τιμή στις 24 ώρες. Παρόμοια επίπεδα αναστολής επιτεύχθηκαν σε ΦΚ σταθερής κατάστασης κατά την ημέρα 15 του κύκλου 1, μετά από τη χορήγηση 300, 400 ή 500 mg φεντρατινίμης ανά ημέρα.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Δύο βασικές κλινικές μελέτες (JAKARTA και JAKARTA2) πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με μυελοϊνώση. Η μελέτη JAKARTA ήταν μια τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Φάσης 3 σε πρωτοθεραπευόμενους με αναστολέα JAK ασθενείς. Η μελέτη JAKARTA2 ήταν μια μελέτη ενός σκέλους σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με ρουζολιτινίμη.

JAKARTA: Πρωτοθεραπευόμενοι με αναστολέα JAK ασθενείς με μυελοϊνωση

Η μελέτη JAKARTA ήταν μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Φάσης 3 σε ασθενείς με μυελοϊνωση ενδιάμεσου-2 ή υψηλού κινδύνου μυελοϊνωση μετά από αληθή πολυκυτταραιμία ή μυελοϊνωση μετά από ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση με σπληνομεγαλία και αριθμό αιμοπεταλίων  $\geq 50 \times 10^9/l$ . Συνολικά, 289 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε Inrebic 500 mg (N = 97), 400 mg (n = 96) είτε εικονικό φάρμακο (n = 96) άπαξ ημερησίως για τουλάχιστον 24 εβδομάδες (6 κύκλοι x 28 ημέρες). Οι ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο θα μπορούσαν να αλλάξουν θεραπεία μετά από 24 εβδομάδες σε δραστική θεραπεία. Η δόση των 400 mg φάνηκε να είναι καλύτερα ανεκτή από τη δόση των 500 mg, με λιγότερους ασθενείς στο σκέλος των 400 mg να αναφέρουν ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανιζόμενες κατά τη θεραπεία (TEAE) Βαθμού 3 ή 4, TEAE που οδήγησαν σε μείωση της δόσης ή προσωρινή διακοπή της δόσης και TEAE που οδήγησαν σε οριστική διακοπή της θεραπείας. Το πενήντα εννέα τοις εκατό (59 %) των ασθενών ήταν άνδρες και η διάμεση ηλικία ήταν 65 έτη (εύρος 27 έως 86 έτη), με το 40 % των ασθενών να έχουν ηλικία μεταξύ 65 και 74 ετών και το 11 % των ασθενών να έχει ηλικία τουλάχιστον 75 ετών. Το εξήντα τέσσερα τοις εκατό (64 %) των ασθενών είχε πρωτοπαθή μυελοϊνωση, το 26 % είχε μυελοϊνωση μετά από αληθή πολυκυτταραιμία και το 10 % είχε μυελοϊνωση μετά από ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση. Πενήντα δύο τοις εκατό (52 %) των ασθενών είχε ενδιάμεσο-2 κίνδυνο και 48 % είχε νόσο υψηλού κινδύνου. Η διάμεση τιμή της αιμοσφαιρίνης κατά την έναρξη ήταν 10,2 g/dl (εύρος 4,5 έως 17,4 g/dl). Ο διάμεσος αριθμός αιμοπεταλίων ήταν  $213,5 \times 10^9/l$  (εύρος 23,0 έως  $1.155,0 \times 10^9/l$ ). Το 16,3 % των ασθενών είχε αριθμό αιμοπεταλίων  $< 100 \times 10^9/l$  και το 83,7 % των ασθενών είχε αριθμό αιμοπεταλίων  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Οι ασθενείς είχαν διάμεσο μήκος ψηλαφητού σπλήνα 15 cm (εύρος 4 έως 40 cm) κατά την έναρξη και διάμεσο όγκο σπλήνα όπως μετρήθηκε με μαγνητική τομογραφία (MRI) ή αξονική τομογραφία (CT) 2.568,0 ml (εύρος 316 έως 8.244 ml) κατά την έναρξη. (Ο διάμεσος φυσιολογικός όγκος του σπλήνα είναι περίπου 215 ml).

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν μείωση  $\geq 35$  % από την έναρξη στον όγκο του σπλήνα στην εβδομάδα 24 (τέλος του κύκλου 6) όπως μετρήθηκε με MRI ή CT, που επιβεβαιώθηκε 4 εβδομάδες αργότερα.

Το βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών με μείωση  $\geq 50$  % στη συνολική βαθμολογία συμπτωμάτων (TSS) από την έναρξη έως το τέλος του κύκλου 6, όπως μετρήθηκε από το τροποποιημένο ημερολόγιο του Εντύπου Αξιολόγησης Συμπτωμάτων Μυελοϊνωσης (MFSAF) έκδ. 2.0.

Οι αναλύσεις της μείωσης του όγκου του σπλήνα παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

**Πίνακας 3: Ποσοστό ασθενών που πέτυχε μείωση του όγκου του σπλήνα από την έναρξη έως το τέλος του κύκλου 6 στη μελέτη Φάσης 3 JAKARTA (Πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία (ITT))**

Όγκος σπλήνα και μέγεθος σπλήνα στο τέλος του κύκλου 6	Inrebic 400 mg N = 96 n (%)	Εικονικό φάρμακο N = 96 n (%)
Όγκος σπλήνα		
Αριθμός (%) ασθενών με μείωση του όγκου του σπλήνα κατά 35 % ή περισσότερο στο τέλος του κύκλου 6	45 (46,9)	1 (1,0)



Όγκος σπλήνα και μέγεθος σπλήνα στο τέλος του κύκλου 6	Inrebic 400 mg N = 96 n (%)	Εικονικό φάρμακο N = 96 n (%)
95 % διάστημα εμπιστοσύνης	36,9, 56,9	0,0, 3,1
Τιμή p	p< 0,0001	
Αριθμός (%) ασθενών με μείωση του όγκου του σπλήνα κατά 35 % ή περισσότερο στο τέλος του κύκλου 6 (με τομογραφία παρακολούθησης 4 εβδομάδες αργότερα)	35 (36,5)	1 (1,0)
95 % διάστημα εμπιστοσύνης	26,8, 46,1	0,0, 3,1
Τιμή p	p< 0,0001	

Ένα υψηλότερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα του Inrebic 400 mg πέτυχε μείωση  $\geq 35$  % στον όγκο του σπλήνα από την έναρξη, ανεξάρτητα από την παρουσία ή απουσία της μετάλλαξης JAK<sup>V617F</sup>.

Με βάση τις εκτιμήσεις κατά Kaplan-Meier, η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης του σπλήνα ήταν 18,2 μήνες για την ομάδα του Inrebic 400 mg.

Η τροποποιημένη MFSAF περιελάμβανε 6 βασικά σχετιζόμενα με τη μυελοϊνώση συμπτώματα: νυχτερινές επιδρώσεις, κνησμό, κοιλιακή δυσφορία, πρόωρο κορεσμό, πόνο κάτω από τα πλευρά στην αριστερή πλευρά και πόνο στα οστά ή στους μύες. Τα συμπτώματα μετρήθηκαν σε μια κλίμακα από το 0 (απουσία) έως το 10 (χειρότερα δυνατά).

Το ποσοστό των ασθενών (95 % διάστημα εμπιστοσύνης) με μείωση  $\geq 50$  % στην TSS στο τέλος του κύκλου 6 ήταν 40,4 % (36/89, 95 % CI:30,3 %, 50,6 %) στο σκέλος του Inrebic 400 mg και 8,6 % (7/81, 95 % CI: 2,5 %, 14,8 %) στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου.

#### JAKARTA2: Ασθενείς με μυελοϊνώση που έχουν λάβει θεραπεία με ρουζολιτινίμη

Η μελέτη JAKARTA2 ήταν μία πολυκεντρική, ανοικτής επισημάνσης, μονού σκέλους μελέτη σε ασθενείς που είχαν εκτεθεί στο παρελθόν σε ρουζολιτινίμη με διάγνωση ενδιάμεσου-1 κινδύνου με συμπτώματα, πρωτοπαθή μυελοϊνώση ενδιάμεσου-2 ή υψηλού κινδύνου, μυελοϊνώση μετά από αληθή πολυκυτταραιμία ή μυελοϊνώση μετά από ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση με σπληνομεγαλία και αριθμό αιμοπεταλίων  $\geq 50 \times 10^9/l$ . Συνολικά, 97 ασθενείς που είχαν λάβει εντατική προκαταρκτική θεραπεία (79 % των ασθενών είχε λάβει  $\geq 2$  προηγούμενες θεραπείες και 13 % είχε λάβει  $\geq 4$  προηγούμενες θεραπείες) εντάχθηκαν και τέθηκαν σε θεραπεία με Inrebic 400 mg άπαξ ημερησίως με τη δόση να επιτρέπεται να κλιμακωθεί έως τα 600 mg. Το πενήντα πέντε τοις εκατό (55 %) των ασθενών ήταν άνδρες και η διάμεση ηλικία ήταν τα 67 έτη (εύρος από 38 έως 83 έτη) με το 46 % των ασθενών να έχουν ηλικία μεταξύ 65 και 74 ετών και το 17 % των ασθενών να έχουν ηλικία τουλάχιστον 75 ετών. Το πενήντα πέντε τοις εκατό (55 %) των ασθενών είχε πρωτοπαθή μυελοϊνώση, το 26 % είχε μυελοϊνώση μετά από αληθή πολυκυτταραιμία και το 19 % είχε μυελοϊνώση μετά από ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση. Δεκαέξι τοις εκατό (16 %) των ασθενών είχε νόσο ενδιάμεσου-1 κινδύνου με συμπτώματα, 49 % είχε νόσο ενδιάμεσου-2 κινδύνου και 35 % είχε νόσο υψηλού κινδύνου. Η διάμεση τιμή της αιμοσφαιρίνης κατά την έναρξη ήταν 9,8 g/dl (εύρος 6,8 έως 15,3 g/dl). Ο διάμεσος αριθμός αιμοπεταλίων ήταν  $147,0 \times 10^9/l$  (εύρος 48,0 έως  $929,0 \times 10^9/l$ ) κατά την έναρξη. Το 34,0 % των ασθενών είχε αριθμό αιμοπεταλίων  $< 100 \times 10^9/l$  και το 66,0 % των ασθενών είχε αριθμό αιμοπεταλίων  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Οι ασθενείς είχαν διάμεσο μήκος ψηλαφητού σπλήνα 18 cm (εύρος 5 έως 36 cm) κατά την έναρξη και διάμεσο όγκο σπλήνα όπως μετρήθηκε με μαγνητική τομογραφία (MRI) ή αξονική τομογραφία (CT) 2.893,5 ml (εύρος 737 έως 7.815 ml) κατά την έναρξη.

Η διάμεση διάρκεια της προηγούμενης έκθεσης στη ρουζολιτινίμη ήταν 10,7 μήνες (εύρος 0,1 έως 62,4 μήνες). Εβδομήντα ένα τοις εκατό (71 %) των ασθενών είχε λάβει δόση ρουζολιτινίμης 30 mg ή 40 mg ημερησίως πριν από την ένταξη στη μελέτη.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχε μείωση  $\geq 35$  % στον όγκο του σπλήνα από την έναρξη έως το τέλος του κύκλου 6 όπως μετρήθηκε με MRI ή CT.

Για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, το ποσοστό των ασθενών (95 % διάστημα εμπιστοσύνης) που πέτυχαν μείωση  $\geq 35$  % στον όγκο του σπλήνα μέσω MRI ή CT στη δόση των 400 mg στο τέλος του κύκλου 6 ήταν 22,7 % (22/97, 95 % CI: 14,8 %, 32,3 %).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Inrebic σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία της μυελοϊνώσεως (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Η φεντρατινίμη σε δόση 300 mg έως 500 mg άπαξ ημερησίως (0,75 έως 1,25 φορές επί τη συνιστώμενη δόση των 400 mg) οδηγεί σε αναλογική προς τη δόση αύξηση της γεωμετρικής μέσης τιμής της  $C_{max}$  και της περιοχής κάτω από την καμπύλη χρόνου συγκέντρωσης στο πλάσμα κατά το δοσολογικό μεσοδιάστημα ( $AUC_{tau}$ ) της φεντρατινίμης. Τα μέσα επίπεδα σταθερής κατάστασης επιτυγχάνονται εντός 15 ημερών καθημερινής χορήγησης. Οι μέσοι λόγοι συσσώρευσης είναι παρόμοιοι στους ενήλικες ασθενείς με πρωτοπαθή μυελοϊνώση, μυελοϊνώση μετά από αληθινή πολυκυτταραιμία ή μυελοϊνώση μετά από ιδιοπαθή θρομβοκυττάρωση και κυμαίνονται από 3 έως 4 φορές.

Στη δόση των 400 mg άπαξ ημερησίως, ο γεωμετρικός μέσος όρος (συντελεστής μεταβλητότητας, %CV)  $C_{max,ss}$  της φεντρατινίμης είναι 1.804 ng/ml (49 %) και η  $AUC_{tau,ss}$  είναι 26.870 ng.hr/ml (43 %) σε ασθενείς με μυελοϊνώση.

Μετά από χορήγηση 400 mg από στόματος άπαξ ημερησίως, η φεντρατινίμη απορροφάται ταχέως, επιτυγχάνοντας  $C_{max}$  σε σταθερή κατάσταση σε 3 ώρες (εύρος: 2 έως 4 ώρες). Με βάση μια μελέτη ισορροπίας μάζας σε ανθρώπους, η από στόματος απορρόφηση της φεντρατινίμης εκτιμάται ότι είναι περίπου 63-77 %.

Ένα γεύμα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, χαμηλής θερμιδικής αξίας (συνολικά 162 θερμίδες: 6 % από λιπαρά, 78 % από υδατάνθρακες και 16 % από πρωτεΐνες) ή ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, υψηλής θερμιδικής αξίας (συνολικά 815 θερμίδες: 52 % από λιπαρά, 33 % από υδατάνθρακες και 15 % από πρωτεΐνες) αύξησε την  $AUC_{inf}$  έως 24 % και τη  $C_{max}$  έως 14 % μιας εφάπαξ δόσης 500 mg φεντρατινίμης. Συνεπώς, η φεντρατινίμη μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή, καθώς δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της φεντρατινίμης με την τροφή. Η χορήγηση μαζί με γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά μπορεί να μειώσει την επίπτωση της ναυτίας και του εμετού και, συνεπώς, συνιστάται η λήψη της φεντρατινίμης μαζί με τροφή.

### Κατανομή

Ο μέσος φαινομενικός όγκος κατανομής της φεντρατινίμης σε σταθερή κατάσταση είναι 1.770 l σε ασθενείς με μυελοϊνώση στη δόση των 400 mg άπαξ ημερησίως, γεγονός που υποδηλώνει εκτεταμένη κατανομή στους ιστούς. Η φεντρατινίμη δεσμεύεται από πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος σε ποσοστό περίπου 95 %, κυρίως από την α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη.

## Βιομετασχηματισμός

Η φεντρατινίμη μεταβολίζεται από πολλαπλά CYP *in vitro*, με κυρίαρχη συμβολή αυτή του CYP3A4 και με μικρότερη συμβολή από το CYP2C19 και τις FMO.

Η φεντρατινίμη ήταν η κυρίαρχη ουσία (περίπου 80 % της ραδιενέργειας πλάσματος) στη συστηματική κυκλοφορία μετά την από του στόματος χορήγηση ραδιοσημασμένης φεντρατινίμης. Κανένας από τους μεταβολίτες δεν συμβάλλει περισσότερο από 10 % στη συνολική σχετιζόμενη με τη γονική ουσία έκθεση στο πλάσμα.

## Αποβολή

Μετά από μία εφάπαξ από του στόματος λαμβανόμενη δόση ραδιοσημασμένης φεντρατινίμης, η αποβολή έλαβε χώρα κυρίως μέσω του μεταβολισμού με το 77 % περίπου της ραδιενέργειας να απεκκρίνεται στα κόπρανα και μόνο το 5 % περίπου να απεκκρίνεται στα ούρα. Η αμετάβλητη γονική ουσία ήταν το κύριο *απεκκρινόμενο* συστατικό, το οποίο αντιστοιχούσε κατά μέσο όρο σε περίπου 23 % και 3 % της δόσης στα κόπρανα και στα ούρα, αντίστοιχα.

Η φαρμακοκινητική της φεντρατινίμης χαρακτηρίζεται από διφασική κατανομή με αποτελεσματικό χρόνο ημίσειας ζωής 41 ωρών, τελικό χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 114 ωρών και φαινόμενη κάθαρση (CL/F) (%CV) 13 l/ώρα (51 %) σε ασθενείς με μυελοϊνωση.

## Ειδικοί πληθυσμοί

### Ηλικία, σωματικό βάρος, φύλο και φυλή

Σε μια ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού των αθροιστικών δεδομένων από 452 ασθενείς, δεν παρατηρήθηκε καμία κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της φεντρατινίμης όσον αφορά την ηλικία (ανάλυση που συμπεριέλαβε 170 ασθενείς με ηλικία 65-74 ετών, 54 ασθενείς με ηλικία 75-84 ετών και 4 ασθενείς με ηλικία 85+ ετών), το σωματικό βάρος (40 έως 135 kg), το φύλο (ανάλυση που συμπεριέλαβε 249 άνδρες και 203 γυναίκες) και τη φυλή (ανάλυση που συμπεριέλαβε 399 λευκούς ασθενείς, 7 μαύρους ασθενείς, 44 Ασιάτες ασθενείς και 2 ασθενείς άλλης καταγωγής).

### Νεφρική δυσλειτουργία

Μετά από μία εφάπαξ δόση 300 mg φεντρατινίμης, η AUC<sub>inf</sub> της φεντρατινίμης αυξήθηκε κατά 1,5 φορές στους ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CL<sub>Cr</sub> 30 ml/min έως 59 ml/min κατά C-G) και 1,9 φορές στους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CL<sub>Cr</sub> 15 ml/min έως 29 ml/min κατά C-G), σε σύγκριση με εκείνη στους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CL<sub>Cr</sub> ≥ 90 ml/min κατά C-G).

Σε μια ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού των αθροιστικών δεδομένων 452 ασθενών, δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της φεντρατινίμης σε σχέση με την ήπια νεφρική δυσλειτουργία (ορίζεται ως 60 ≤ CL<sub>Cr</sub> < 90 ml/min).

### Ηπατική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η φαρμακοκινητική μιας εφάπαξ από στόματος δόσης φεντρατινίμης των 300 mg αξιολογήθηκαν σε μια μελέτη σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία και ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A κατά Child-Pugh). Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της φεντρατινίμης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με αυτήν που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Σε μια ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού των αθροιστικών δεδομένων 452 ασθενών, δεν παρατηρήθηκε καμία κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της φεντρατινίμης σε σχέση με την ήπια (η οποία ορίζεται ως ολική χολερυθρίνη ≤ ULN και AST > ULN ή ολική χολερυθρίνη 1 έως 1,5 φορές το ULN και οποιαδήποτε αύξηση της AST, n = 115) ή μέτρια (η οποία ορίζεται ως ολική χολερυθρίνη >1,5 έως 3 φορές το ULN και οποιαδήποτε AST, n = 17) ηπατική δυσλειτουργία.

Η φαρμακοκινητική της φεντρατινίμης δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh) (βλ. παράγραφο 4.2).

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η φεντρατινίμη έχει αξιολογηθεί σε μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και αναπαραγωγικής τοξικότητας και σε μία μελέτη καρκινογένεσης. Η φεντρατινίμη δεν ήταν γονοτοξική ούτε καρκινογόνος στο μοντέλο διαγονιδιακού ποντικού Tg.rasH2 6 μηνών. Προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι σε κλινικά σχετικές δόσεις, η φεντρατινίμη δεν αναστέλλει τη μεταφορά θειαμίνης στον γαστρεντερικό σωλήνα ή στον εγκέφαλο (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8)

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης διάρκειας έως και 9 μηνών, σε ποντίκια, αρουραίους και σκύλους, οι κύριες τοξικότητες που παρατηρήθηκαν περιλάμβαναν υποπλασία του μυελού των οστών, υπερτροφία, νέκρωση και υπερπλασία του χοληδόχου πόρου, λεμφοειδή ατροφία/εξάντληση, νεφρική σωληναριακή εκφύλιση/νέκρωση, φλεγμονή του γαστρεντερικού σωλήνα, εκφύλιση/νέκρωση του σκελετικού και του καρδιακού μυός, ιστιοκυτταρική διήθηση του πνεύμονα και στοιχεία ανοσοκαταστολής, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας ή/και των αποστημάτων. Οι υψηλότερες εκθέσεις στο πλάσμα που επιτεύχθηκαν στις τοξικολογικές μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων συσχετίστηκαν με σημαντική τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένης της θνητότητας, και ήταν χαμηλότερες από τις ανεκτές εκθέσεις στο πλάσμα σε ασθενείς στην υψηλότερη συνιστώμενη δόση των 400 mg, το οποίο υποδηλώνει ότι οι άνθρωποι είναι λιγότερο ευαίσθητοι από τα προκλινικά είδη στις τοξικότητες της φεντρατινίμης. Κλινικά σχετικές εκθέσεις δεν επιτεύχθηκαν στα είδη που χρησιμοποιήθηκαν στις τοξικολογικές μελέτες. Επομένως, οι μελέτες αυτές έχουν περιορισμένη αξία όσον αφορά την παραγωγή κλινικά σχετικών δεδομένων για την ασφάλεια της φεντρατινίμης.

#### Γονιμότητα και πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη

Η φεντρατινίμη δεν είχε καμία επίδραση στις παραμέτρους του οιστρικού κύκλου, στην απόδοση ζευγαρώματος, στη γονιμότητα, στο ποσοστό κύησης ή στις αναπαραγωγικές παραμέτρους σε αρσενικούς ή θηλυκούς αρουραίους. Η έκθεση (AUC) ήταν περίπου 0,10 έως 0,13 φορές επί την κλινική έκθεση στη συνιστώμενη δόση των 400 mg άπαξ ημερησίως. Σε μια μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης, σε εκθέσεις περίπου ισοδύναμες με την κλινική έκθεση στον άνθρωπο, η φεντρατινίμη προκάλεσε ασπερμία, ολιγοσπερμία και εκφύλιση των σπερματικών σωληναρίων σε αρσενικούς σκύλους (βλ. παράγραφο 4.6).

#### Εμβρυϊκή ανάπτυξη

Η φεντρατινίμη που χορηγήθηκε σε εγκύους αρουραίους κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης (ημέρες κύησης 6 έως 17) συσχετίστηκε με ανεπιθύμητες ενέργειες στο έμβρυο, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας μετά την εμφύτευση, του χαμηλότερου εμβρυϊκού σωματικού βάρους και των σκελετικών μεταβολών. Αυτές οι επιδράσεις εμφανίστηκαν σε αρουραίους σε περίπου 0,1 φορές επί την κλινική έκθεση στη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 400 mg/ημέρα για τον άνθρωπο. Στα κουνέλια, η φεντρατινίμη δεν προκάλεσε αναπτυξιακή τοξικότητα στο υψηλότερο επίπεδο δόσης που δοκιμάστηκε (έκθεση περίπου 0,08 φορές επί την κλινική έκθεση στη συνιστώμενη ημερήσια δόση για τον άνθρωπο).

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Περιεγόμενα καψακίου

Πυριτωμένη μικροκρυσταλλική κυτταρίνη [περιέχει μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460) και άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο (E551)].

Νάτριο στεατυλοφουμαρικό

#### Κέλυφος καψακίου

Ζελατίνη (E441)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

#### Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας (E904)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Προπυλενογλυκόλη (E1520)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

4 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πόμα ασφαλείας για παιδιά, κατασκευασμένο από πολυπροπυλένιο και σφράγιση θερμικής επαγωγής.

Κάθε φιάλη περιέχει 120 σκληρά καψάκια και είναι συσκευασμένη σε κουτί από χαρτόνι.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα θα πρέπει να επιστρέφεται στον φαρμακοποιοό για ασφαλή απόρριψη σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/20/1514/001

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 8 Φεβρουαρίου 2021

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).



**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

INREBIC 100 mg σκληρά καψάκια  
φεντρατινίμη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μονοϋδρική διυδροχλωρική φεντρατινίμη, ισοδύναμη με 100 mg φεντρατινίμης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

120 σκληρά καψάκια.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Κωδικός QR που πρέπει να συμπεριληφθεί  
[www.inrebic-eu-pil.com](http://www.inrebic-eu-pil.com)

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/20/1514/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

INREBIC

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΦΙΑΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

INREBIC 100 mg σκληρά καψάκια  
φεντρατινίμη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μονοϋδρική διυδροχλωρική φεντρατινίμη, ισοδύναμη με 100 mg φεντρατινίμης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

120 σκληρά καψάκια.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/20/1514/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Inrebic 100 mg σκληρά καψάκια φεντρατινίμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Inrebic και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Inrebic
3. Πώς να πάρετε το Inrebic
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Inrebic
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Inrebic και ποια είναι η χρήση του

##### Τι είναι το Inrebic

Το Inrebic περιέχει τη δραστική ουσία φεντρατινίμπη. Πρόκειται για ένα είδος φαρμάκου που είναι γνωστό ως «αναστολέας της πρωτεϊνικής κινάσης».

##### Ποια είναι η χρήση του Inrebic

Το Inrebic χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με διογκωμένο σπλήνα ή με συμπτώματα που σχετίζονται με τη μυελοϊνωση, μια σπάνια μορφή καρκίνου του αίματος.

##### Πώς δρα το Inrebic

Η διόγκωση του σπλήνα είναι ένα από τα χαρακτηριστικά της μυελοϊνωσης. Η μυελοϊνωση είναι μία διαταραχή του μυελού των οστών, κατά την οποία ο μυελός αντικαθίσταται από ουλώδη ιστό. Ο μη φυσιολογικός μυελός δεν μπορεί πλέον να παράγει αρκετά φυσιολογικά αιμοσφαίρια με αποτέλεσμα ο σπλήνας να μεγεθύνεται σημαντικά. Με τον αποκλεισμό της δράσης ορισμένων ενζύμων (που ονομάζονται Janus Associated Kinases), το Inrebic μπορεί να μειώσει το μέγεθος του σπλήνα σε ασθενείς με μυελοϊνωση και να ανακουφίσει συμπτώματα όπως είναι ο πυρετός, οι νυχτερινές επιδρώσεις, ο πόνος στα οστά και η απώλεια βάρους σε ασθενείς με μυελοϊνωση.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Inrebic

##### Μην πάρετε το Inrebic

- σε περίπτωση αλλεργίας στη φεντρατινίμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος.



## Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε αυτά τα καψάκια και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, εάν έχετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα σημεία ή συμπτώματα:

*Πάθηση που επηρεάζει τον εγκέφαλο, η οποία ονομάζεται εγκεφαλοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης της εγκεφαλοπάθειας Wernicke*

- Σύγχυση, απώλεια μνήμης ή δυσκολία σκέψης, απώλεια ισορροπίας ή δυσκολία στο περπάτημα.
- Οφθαλμικά προβλήματα όπως τυχαία κίνηση των ματιών, διπλή όραση, θολή όραση και απώλεια όρασης.  
Αυτά μπορεί να είναι σημεία μιας εγκεφαλικής πάθησης, η οποία ονομάζεται εγκεφαλοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης της εγκεφαλοπάθειας Wernicke, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο. Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά τα σημεία ή συμπτώματα.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας

- εάν αισθάνεστε σημαντική κόπωση, δύσπνοια, έχετε ωχρο δέρμα ή γρήγορο καρδιακό ρυθμό – αυτά μπορεί να είναι σημεία του χαμηλού αριθμού ερυθρών αιμοσφαιρίων.
- εάν έχετε ασυνήθιστη αιμορραγία ή μώλωπες κάτω από το δέρμα, μεγαλύτερη διάρκεια αιμορραγίας από τη συνήθη μετά από την αιμοληψία ή αιμορραγία από τα ούλα σας – αυτά μπορεί να είναι σημεία χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων στο αίμα.
- εάν έχετε συχνή εμφάνιση ή επανεμφάνιση λοιμώξεων που μπορεί να αποτελούν σημείο χαμηλού αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων.
- εάν έχετε ναυτία, έμετο ή διάρροια.
- εάν έχετε ή είχατε ποτέ οποιοδήποτε πρόβλημα στα νεφρά.
- εάν έχετε ή είχατε ποτέ οποιοδήποτε πρόβλημα στο ήπαρ.
- εάν έχετε ή είχατε ποτέ οποιοδήποτε πρόβλημα στο πάγκρεας.

Τα ακόλουθα έχουν παρατηρηθεί με έναν άλλον παρόμοιο τύπο φαρμάκου που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας: καρδιακά προβλήματα, θρόμβοι αίματος και καρκίνος.

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, εάν:

- είστε άνω των 65 ετών. Οι ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καρδιακών προβλημάτων, όπως η καρδιακή προσβολή, και κάποιων τύπων καρκίνου.
- έχετε ή είχατε καρδιακά προβλήματα.
- έχετε ή είχατε καρκίνο.
- είστε καπνιστής ή έχετε καπνίσει στο παρελθόν.
- είχατε στο παρελθόν θρόμβους αίματος στις φλέβες των ποδιών σας (εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση) ή των πνευμόνων σας (πνευμονική εμβολή).
- παρουσιάζετε ξαφνική δύσπνοια ή δυσκολία στην αναπνοή, πόνο στον θώρακα ή στην πλάτη, πρήξιμο στα άνω ή τα κάτω άκρα, πόνο ή ευαισθησία στα κάτω άκρα, ή ερυθρότητα ή χρωματική αλλοίωση στα άνω ή τα κάτω άκρα, καθώς αυτά μπορεί να αποτελούν ενδείξεις θρόμβων αίματος στις φλέβες.
- παρατηρείτε τυχόν νέες αναπτύξεις στο δέρμα ή μεταβολές σε υπάρχουσες αναπτύξεις. Ο γιατρός σας μπορεί να σας συστήσει να υποβάλλεστε σε τακτικές εξετάσεις του δέρματος για όσο καιρό παίρνετε το Inrebic.

Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας για το εάν το Inrebic είναι κατάλληλο για σας.

## Αιματολογικές εξετάσεις

Πριν από τη θεραπεία και κατά τη διάρκεια αυτής, θα υποβάλλεστε σε αιματολογικές εξετάσεις για τον έλεγχο των επιπέδων των αιμοσφαιρίων σας (ερυθρά αιμοσφαίρια, λευκά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια), των επιπέδων της βιταμίνης B1 και της ηπατικής και παγκρεατικής σας λειτουργίας. Ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη δόση ή να διακόψει τη θεραπεία με βάση τα αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεων.

## **Παιδιά και έφηβοι**

Το Inrebic δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ή νεαρά άτομα ηλικίας κάτω των 18 ετών, επειδή αυτό το φάρμακο δεν έχει μελετηθεί σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

## **Άλλα φάρμακα και Inrebic**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό συμβαίνει επειδή το Inrebic μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο δρουν ορισμένα άλλα φάρμακα. Επίσης, ορισμένα άλλα φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Inrebic.

Τα ακόλουθα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών με το Inrebic:

- Κετοконаζόλη, φλουконаζόλη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των μυκητιασικών λοιμώξεων),
- Φλουβοξαμίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης),
- Ριτοναβίρη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των λοιμώξεων από HIV/του AIDS).

Τα ακόλουθα μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του Inrebic:

- Ριφαμπικίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης και ορισμένων άλλων λοιμώξεων),
- Φαινυτοΐνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της επιληψίας και τον έλεγχο των κρίσεων ή των σπασμών),
- Εφαβιρένζη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοιμώξεων από HIV/του AIDS).

Το Inrebic μπορεί να επηρεάσει άλλα φάρμακα:

- Μιδαζολάμη (χρησιμοποιείται για να σας βοηθήσει να κοιμηθείτε ή για την ανακούφιση από το άγχος),
- Ομεπραζόλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των στομαχικών προβλημάτων),
- Μετοπρολόλη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της στηθάγχης ή της υψηλής αρτηριακής πίεσης),
- Μετοφομίνη (χρησιμοποιείται για τη μείωση των επιπέδων του σακχάρου στο αίμα),
- Επίσης σιμβαστατίνη, S-μεφαινυτοΐνη και δεξτρομεθορφάνη.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν η δόση πρέπει να αλλάξει.

Επίσης, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν υποβληθήκατε πρόσφατα σε επέμβαση ή εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε επέμβαση ή διαδικασία, καθώς το Inrebic μπορεί να αλληλεπιδράσει με ορισμένα ηρεμιστικά.

## **Κόηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Μην πάρετε το Inrebic κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη ενόσω λαμβάνετε αυτά τα καψάκια και να αποφύγετε να μείνετε έγκυος για τουλάχιστον έναν μήνα μετά από την τελευταία δόση.

Μη θηλάζετε ενόσω λαμβάνετε Inrebic και για τουλάχιστον έναν μήνα μετά από την τελευταία δόση διότι δεν είναι γνωστό εάν αυτό το φάρμακο απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

## **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Εάν νιώθετε ζάλη, μην οδηγείτε και μη χειρίζεστε μηχανήματα μέχρι να υποχωρήσουν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες.

## **Το Inrebic περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### 3. Πώς να πάρετε το Inrebic

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι 400 mg (τέσσερα καψάκια των 100 mg) από το στόμα μία φορά την ημέρα.

Θα υποβληθείτε σε αιματολογικές εξετάσεις πριν και κατά τη διάρκεια της λήψης αυτού του φαρμάκου για την παρακολούθηση της προόδου σας.

Εάν εμφανίσετε συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ παίρνετε το Inrebic (βλ. παράγραφο 4), ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας ή να διακόψει προσωρινά ή οριστικά τη θεραπεία.

#### Λήψη αυτών των καψακίων

- καταπίνετε τα καψάκια ολόκληρα, κατά προτίμηση με νερό.
- μην ανοίγετε, σπάτε ή μασάτε τα καψάκια.
- τα καψάκια μπορούν να ληφθούν είτε με είτε χωρίς τροφή, αλλά είναι προτιμότερο να τα παίρνετε μαζί με τροφή για να αποφύγετε το αίσθημα αδιαθεσίας ή την αδιαθεσία (έμετος).

Θα πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε το Inrebic για όσο διάστημα σας πει ο γιατρός σας. Πρόκειται για μακροχρόνια θεραπεία.

#### Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Inrebic από την κανονική

Εάν πάρετε κατά λάθος πάρα πολλά καψάκια Inrebic ή μεγαλύτερη δόση από την κανονική, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Inrebic

Εάν παραλείψετε μια δόση ή κάνετε έμετο μετά από τη λήψη ενός καψακίου, αφήστε τη δόση που παραλείψατε και πάρτε την επόμενη προγραμματισμένη δόση σας στην κανονική ώρα την επόμενη ημέρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το καψάκιο που ξεχάσατε ή αποβάλλατε με έμετο.

#### Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Inrebic

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Inrebic, εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα, τα οποία θα μπορούσαν να είναι σημεία μίας σοβαρής πάθησης που προσβάλλει τον εγκέφαλο και ονομάζεται εγκεφαλοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης της εγκεφαλοπάθειας Wernicke):**

- Σύγχυση, απώλεια μνήμης ή δυσκολία σκέψης,
- Απώλεια ισορροπίας ή δυσκολία στο περπάτημα,
- Οφθαλμικά προβλήματα όπως διπλή όραση, θολή όραση, απώλεια όρασης ή τυχαία κίνηση των ματιών.

Εάν παρατηρήσετε κάποια άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν:

**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων που μπορεί να προκαλέσουν κόπωση, δύσπνοια, ωχροό δέρμα ή γρήγορο καρδιακό ρυθμό (*αναιμία*).
- Μείωση των αιμοπεταλίων στο αίμα, η οποία μπορεί να σας προκαλέσει εύκολα αιμορραγία ή μωλωπισμό (*θρομβοπενία*).
- Μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων (*ουδετεροπενία*), μερικές φορές με πυρετό. Τα χαμηλά επίπεδα των λευκών αιμοσφαιρίων μπορούν να μειώσουν την ικανότητα του οργανισμού σας να καταπολεμήσει τις λοιμώξεις.
- Αίσθημα αδιαθεσίας (*ναυτία*) ή αδιαθεσία (*έμετος*).
- Διάρροια.
- Δυσκοιλιότητα.
- Αιμορραγία.
- Ουρολοίμωξη.
- Πονοκέφαλος.
- Μυϊκοί σπασμοί.
- Κούραση (*κόπωση*) ή αδυναμία (*εξασθένηση*).
- Αλλαγές στα αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεων (*αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, αύξηση της κρεατινίνης στο αίμα, αύξηση των επιπέδων αμυλάσης και λιπάσης*). Αυτές μπορεί να αποτελούν ένδειξη ύπαρξης προβλημάτων στο ήπαρ, στα νεφρά ή στο πάγκρεας.

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες** (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Ζάλη.
- Αύξηση της αρτηριακής πίεσης (*υπέρταση*).
- Δυσπηνία.
- Πόνος στα οστά.
- Πόνος στα άκρα, τα χέρια ή τα πόδια (*πόνος στα άκρα*).
- Αύξηση βάρους.
- Επώδυνη ούρηση.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Inrebic**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη μετά την ένδειξη EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Inrebic**

- Η δραστική ουσία είναι η φεντρατινίμη. Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει μονοϋδρική διυδροχλωρική φεντρατινίμη ισοδύναμη με 100 mg φεντρατινίμης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
  - ο Το περιεχόμενο του καψακίου περιέχει τυριτωμένη μικροκρυσταλλική κυτταρίνη [περιέχει μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460) και άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο (E551)] και νάτριο στεατυλοφουμαρικό (βλ. παράγραφο 2, «Το Inrebic περιέχει νάτριο»).
  - ο Το κέλυφος του καψακίου περιέχει ζελατίνη (E441), τιτανίου διοξείδιο (E171) και σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172).
  - ο Το λευκό μελάνι εκτύπωσης αποτελείται από κόμμεα λάκκας (E904), τιτανίου διοξείδιο (E171) και προπυλενογλυκόλη (E1520).

### **Εμφάνιση του Inrebic και περιεχόμενα της συσκευασίας**

- Τα καψάκια του Inrebic έχουν κοκκινωπό-καφέ χρώμα, διαστάσεις 21,4 -22,0 mm και φέρουν εκτυπωμένη την ένδειξη «FEDR» στο καπάκι και την ένδειξη «100 mg» στο σώμα με λευκό μελάνι.
- Τα καψάκια συσκευάζονται σε φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με σφράγιση και πώμα ασφαλείας για παιδιά, κατασκευασμένο από πολυπροπυλένιο. Κάθε φιάλη περιέχει 120 καψάκια και είναι συσκευασμένη σε κουτί από χαρτόνι.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

### **Παρασκευαστής**

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

### **Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι επίσης διαθέσιμες κατόπιν σάρωσης του κωδικού QR στην εξωτερική συσκευασία με ένα έξυπνο τηλέφωνο (smartphone). Οι ίδιες πληροφορίες είναι διαθέσιμες στον ακόλουθο δικτυακό τόπο: [www.inrebic-eu-pil.com](http://www.inrebic-eu-pil.com).