

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Inrebic 100 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém dicloridrato de fedratinib mono-hidratado, equivalente a 100 mg de fedratinib.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cápsulas opacas de cor castanho avermelhado, 21,4 - 22,0 mm (tamanho 0), impressas com “FEDR” sobre a tampa e “100 mg” no corpo em tinta branca.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Inrebic é indicado para o tratamento da esplenomegalia ou dos sintomas relacionados com a doença em doentes adultos com mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial que nunca tenham sido expostos a inibidores da *Janus Associated Kinase* (JAK) ou tratados com ruxolitinib.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Inrebic deve ser iniciado e monitorizado sob a supervisão de um médico com experiência na utilização de medicamentos anticancerígenos.

Posologia

Os doentes em tratamento com ruxolitinib, antes de iniciar o tratamento com Inrebic, têm de diminuir gradualmente e descontinuar ruxolitinib de acordo com a informação de prescrição de ruxolitinib.

É necessário realizar testes para determinar os níveis iniciais de tiamina (vitamina B1), hemograma completo, painel hepático, amilase/lipase, azoto ureico no sangue (blood urea nitrogen, BUN) e creatinina antes de iniciar o tratamento com Inrebic, periodicamente durante o tratamento e conforme clinicamente indicado. O tratamento com Inrebic não deve ser iniciado em doentes com deficiência de tiamina, até estes níveis de tiamina serem corrigidos (ver secção 4.4). Não é recomendado iniciar o tratamento com Inrebic em doentes com uma contagem de plaquetas inicial inferior a $50 \times 10^9/L$ e $CAN < 1,0 \times 10^9/L$.

Recomenda-se a utilização profilática de antieméticos de acordo com a prática local durante as primeiras 8 semanas de tratamento e continuação, posteriormente, conforme clinicamente indicado (ver secção 4.4). A administração de Inrebic com uma refeição com elevado teor de gordura pode reduzir a incidência de náuseas e vômitos.

A dose recomendada de Inrebic é de 400 mg, uma vez por dia.

O tratamento pode ser continuado durante o tempo em que os doentes obtenham benefício clínico. As modificações de dose devem ser consideradas para toxicidades hematológicas e não hematológicas (Tabela 1). Inrebic deve ser descontinuado em doentes que não consigam tolerar uma dose diária de 200 mg.

Se falhar uma dose, a próxima dose agendada deve ser tomada no dia seguinte. Não devem ser tomadas cápsulas extra para compensar a dose em falta.

Modificações de dose

As modificações de dose para toxicidades hematológicas, toxicidades não hematológicas e gestão de encefalopatia Wernicke (WE) são apresentadas na Tabela 1.

Gestão de dose dos níveis de tiamina

Antes de iniciar o tratamento e durante o tratamento, os níveis de tiamina devem ser repostos se estes estiverem baixos. Durante o tratamento, os níveis de tiamina devem ser avaliados periodicamente (por exemplo, mensalmente durante os primeiros 3 meses e a cada 3 meses daí em diante) e conforme clinicamente indicado (ver secção 4.4).

Modificações de dose com a utilização concomitante de inibidores fortes de CYP3A4

Se não puderem ser evitados inibidores fortes de CYP3A4 concomitantes, a dose de Inrebic deve ser reduzida para 200 mg. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados (por ex., pelo menos, semanalmente) para segurança (ver secção 4.4 e 4.5).

Em casos onde a coadministração com um inibidor forte da CYP3A4 é interrompida, a dose de Inrebic deve ser aumentada para 300 mg uma vez por dia durante as primeiras duas semanas após a descontinuação do inibidor de CYP3A4 e, em seguida, 400 mg uma vez por dia, posteriormente, conforme tolerado. Devem ser feitos ajustes de dose adicionais conforme necessário, com base na monitorização da segurança e eficácia de Inrebic.

Novo aumento da dose

Se a reação adversa devido a Inrebic que resultou numa redução da dose for controlada com gestão eficaz e a toxicidade for resolvida durante pelo menos, 28 dias, o nível de dose pode ser novamente aumentado para um nível de dose maior mensalmente até ao nível de dose original. Não é recomendado novo aumento de dose se a redução de dose foi devida a toxicidade não hematológica de Grau 4, elevação da alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) ou bilirrubina total \geq Grau 3, ou repetição de uma toxicidade hematológica de Grau 4.

Tabela 1: Reduções de dose para toxicidade hematológica, não hematológica emergente do tratamento e gestão de encefalopatia de Wernicke

Toxicidade hematológica	Redução posológica
Trombocitopenia de grau 3 com hemorragia ativa (contagem de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$) ou trombocitopenia de grau 4 (contagem de plaquetas $< 25 \times 10^9/L$)	Interrompa a dose de Inrebic até resolução para \leq grau 2 (contagem de plaquetas $< 75 \times 10^9/L$) ou situação basal. Reinicie a dose em 100 mg diariamente abaixo da última dose administrada.
Neutropenia de grau 4 (contagem absoluta de neutrófilos [absolute neutrophil count, ANC] $< 0,5 \times 10^9/L$)	Interrompa a dose de Inrebic até resolução para \leq grau 2 (ANC $< 1,5 \times 10^9/L$) ou situação basal. Reinicie a dose em 100 mg diariamente abaixo da última dose administrada. Podem ser utilizados fatores de crescimento de granulócitos em conformidade com a opinião do médico (ver secções 4.4 e 4.5).

Anemia de grau 3 e superior, indicado para transfusão (nível de hemoglobina < 8,0 g/dl)	Interrompa a dose de Inrebic até resolução para ≤ grau 2 (nível de hemoglobina < 10,0 g/dl) ou situação basal. Reinicie a dose em 100 mg diariamente abaixo da última dose administrada.
Reaparecimento de toxicidade hematológica de grau 4	Descontinuação de Inrebic de acordo com o critério do médico.
Toxicidade não hematológica	Redução posológica
Náuseas, vômitos ou diarreia ≥ grau 3 não respondendo a medidas de suporte no prazo de 48 horas	Interrompa a dose de Inrebic até resolução para ≤ grau 1 ou situação basal. Reinicie a dose com 100 mg diárias abaixo da última dose administrada.
ALT / AST ≥ grau 3 (> 5,0 a 20,0 x limite superior do normal [LSN]) ou bilirrubina (> 3,0 a 10,0 LSN)	Interrompa a dose de Inrebic até resolução para ≤ grau 1 (AST/ALT (> LSN - 3,0 x LSN) ou bilirrubina (> LSN - 1,5 x LSN)) ou situação basal. Reinicie a dose em 100 mg diariamente abaixo da última dose administrada. Monitorizar ALT, AST e bilirrubina (total e direta) a cada 2 semanas durante pelo menos 3 meses após a redução posológica. Se ocorrer reaparecimento de uma elevação de grau 3 ou superior, descontinuar o tratamento com Inrebic.
Amilase/lipase ≥ grau 3 (> 2,0 a 5,0 x LSN)	Interrompa a dose de Inrebic até resolução para grau 1 (> LSN - 1,5 x LSN) ou situação basal. Reinicie a dose em 100 mg diariamente abaixo da última dose administrada. Monitorizar a amilase/lipase a cada 2 semanas durante pelo menos 3 meses após a redução posológica. Se ocorrer reaparecimento de uma elevação de grau 3 ou superior, descontinuar o tratamento com Inrebic.
Outras toxicidades não hematológicas ≥ grau 3	Interrompa a dose de Inrebic até resolução para ≤ grau 1 ou situação basal. Reinicie a dose em 100 mg diariamente abaixo da última dose administrada.
Gestão dos níveis de tiamina e encefalopatia de Wernicke	Redução posológica
Para níveis de tiamina < intervalo normal (74 a 222 nmol/l)* mas ≥ 30 nmol/l sem sinais ou sintomas de WE	Interrompa o tratamento com Inrebic. Dose diária com 100 mg de tiamina oral até serem restaurados os níveis de tiamina para o intervalo normal*. Considere reiniciar o tratamento com Inrebic quando os níveis de tiamina estiverem dentro do intervalo normal*.
Para níveis de tiamina < 30 nmol/l sem sinais ou sintomas de WE	Interrompa o tratamento com Inrebic. Iniciar o tratamento com doses terapêuticas de tiamina parentérica até que os níveis de tiamina sejam restaurados para o intervalo normal*. Considere reiniciar o tratamento com Inrebic quando os níveis de tiamina estiverem dentro do intervalo normal*.
Para sinais ou sintomas de WE, independentemente dos níveis de tiamina	Interromper o tratamento com Inrebic e administrar imediatamente o tratamento de tiamina parenteral em doses terapêuticas.

*o intervalo normal dos níveis de tiamina pode variar dependendo dos métodos utilizados pelo laboratório.

Populações especiais

Compromisso renal

Para doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina [CLcr] 15 ml/min a 29 ml/min por Cockcroft-Gault [C-G]), a dose deve ser reduzida para 200 mg. Não é recomendada nenhuma modificação da dose inicial para doentes com disfunção renal ligeira a moderada (CLcr 30 ml/min a 89 ml/min por C-G). Devido ao aumento potencial de exposição, os doentes com insuficiência renal moderada preexistente podem necessitar de pelo menos uma monitorização semanal de segurança e, se necessário, modificações de dose com base em reações adversas.

Compromisso hepático

A farmacocinética de Inrebic não foi avaliada em doentes com insuficiência hepática grave. A utilização de Inrebic em doentes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh classe C ou bilirrubina total >3 vezes LSN e qualquer aumento de AST) deve ser evitado. Não é necessária nenhuma modificação da dose inicial para doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada.

Idosos

Não são necessários ajustes adicionais de dose em doentes idosos (> 65 anos de idade).

População pediátrica

A segurança e a eficácia de Inrebic em crianças e adolescentes com idades até aos 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

O Inrebic é para via oral.

As cápsulas não devem ser abertas, partidas ou mastigadas. As mesmas devem ser engolidas inteiras, de preferência com água, e podem ser tomadas com ou sem alimentos. A administração com uma refeição com elevado teor de gordura pode reduzir a incidência de náuseas e vômitos, e por conseguinte recomenda-se que seja tomado com alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Gravidez (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Encefalopatia, incluindo encefalopatia de Wernicke

Foram notificados casos graves e fatais de encefalopatia, incluindo a encefalopatia de Wernicke, em doentes a tomar Inrebic. A encefalopatia de Wernicke é uma emergência neurológica resultante de deficiência de tiamina (vitamina B1). Os sinais e sintomas da encefalopatia de Wernicke podem incluir ataxia, alterações do estado mental e oftalmoplegia (por exemplo, nistagmo, diplopia). Qualquer alteração do estado mental, confusão ou deficiência de memória deve levantar preocupações quanto a uma potencial encefalopatia, incluindo a encefalopatia de Wernicke e levar a uma avaliação total incluindo um exame neurológico, avaliação dos níveis de tiamina e imagiologia (ver secções 4.2 e 4.8).

Os níveis de tiamina e o estado nutricional em doentes devem ser avaliados antes de iniciar o tratamento com Inrebic, periodicamente durante o tratamento (por exemplo, mensalmente durante os primeiros 3 meses e a cada 3 meses daí em diante) e conforme clinicamente indicado. O tratamento com Inrebic não deve ser iniciado em doentes com deficiência de tiamina. Antes de iniciar o tratamento e durante o tratamento, os níveis de tiamina devem ser repostos se estes estiverem baixos. Se se suspeitar de encefalopatia, o tratamento com Inrebic deve ser descontinuado imediatamente e deve ser iniciado tratamento com tiamina parentérica enquanto se avaliam todas as causas possíveis.

Os doentes devem ser monitorizados até que os sintomas tenham resolvido ou melhorado e os níveis de tiamina tenham normalizado (ver secções 4.2 e 4.8).

Anemia, trombocitopenia e neutropenia

O tratamento com Inrebic pode provocar anemia, trombocitopenia e neutropenia. Devem ser obtidos hemogramas no início, periodicamente durante o tratamento e conforme clinicamente indicado (ver secções 4.2 e 4.8). O Inrebic não foi estudado em doentes com uma contagem de plaquetas na situação basal $< 50 \times 10^9/L$ e $CAN < 1,0 \times 10^9/L$.

Anemia

A anemia ocorre geralmente nos primeiros 3 meses de tratamento. Os doentes com um nível de hemoglobina abaixo de 10,0 g/dl no início da terapêutica têm uma maior probabilidade de desenvolver anemia de grau 3 ou superior durante o tratamento e devem ser cuidadosamente monitorizados (por exemplo, uma vez por semana durante o primeiro mês até que o nível de hemoglobina tenha melhorado). Os doentes que desenvolvam anemia podem necessitar de transfusões de sangue. Considerar redução posológica em doentes que desenvolvam anemia particularmente para aqueles que se tornam dependentes de transfusões de glóbulos vermelhos (ver secções 4.2 e 4.8).

Trombocitopenia

A trombocitopenia ocorre geralmente nos primeiros 3 meses de tratamento. Os doentes com contagens baixas de plaquetas ($< 100 \times 10^9/L$) no início da terapêutica têm maior probabilidade de desenvolver trombocitopenia de grau 3 ou superior durante o tratamento e devem ser cuidadosamente monitorizados (por exemplo, uma vez por semana durante o primeiro mês até que a contagem de plaquetas tenha melhorado) (ver secções 4.2 e 4.8). A trombocitopenia é geralmente reversível e é normalmente gerida através de tratamento de suporte, tais como interrupções posológicas, redução posológica e/ou transfusões de plaquetas se necessário. Os doentes devem ser informados sobre o risco aumentado de hemorragia associado com trombocitopenia.

Neutropenia

A neutropenia foi geralmente reversível e foi gerida com a interrupção temporária de Inrebic (ver secções 4.2 e 4.8).

Acontecimentos gastrointestinais

Náuseas, vômitos e diarreia estão entre as reações adversas mais frequentes em doentes tratados com Inrebic. A maioria das reações adversas são de Grau 1 ou 2 e geralmente ocorrem nas primeiras 2 semanas do tratamento. Considerar o fornecimento de terapêutica antiemética profilática apropriada (por exemplo, antagonistas do recetor 5-HT₃) durante o tratamento com Inrebic. Tratar diarreia com medicamentos antidiarreicos ao primeiro início dos sintomas. Para casos de náuseas, vômitos e diarreia de grau 3 ou superior que não respondam a medidas de suporte no prazo de 48 horas, a dose de Inrebic deve ser interrompida até resolução para grau 1 ou inferior/situação basal. A dose deve ser reiniciada com 100 mg diárias abaixo da última dose administrada. Os níveis de tiamina devem ser monitorizados e repostos, conforme necessário (ver secções 4.2 e 4.8).

Toxicidade hepática

Foram notificadas elevações de ALT e AST com o tratamento de Inrebic e foi notificado um caso de insuficiência hepática. Os doentes devem ter a sua função hepática monitorizada na situação basal, pelo menos mensalmente durante os primeiros 3 meses, periodicamente durante o tratamento e conforme clinicamente indicado. Depois de observada toxicidade, os doentes devem ser monitorizados pelo menos a cada 2 semanas até resolução. As elevações de ALT e AST foram geralmente reversíveis com modificações posológicas ou interrupção permanente do tratamento (ver secções 4.2 e 4.8).

Amilase/lipase elevada

Foram notificadas elevações de amilase e/ou lipase com o tratamento com Inrebic e foi notificado um caso de pancreatite. Os doentes devem ter a sua amilase e lipase monitorizadas na situação basal, pelo menos mensalmente durante os primeiros 3 meses, periodicamente durante o tratamento e conforme clinicamente indicado. Depois de observada toxicidade, os doentes devem ser monitorizados pelo menos a cada 2 semanas até resolução. Para amilase e/ou lipase de grau 3 ou superior, recomendam-se modificações posológicas (ver secções 4.2 e 4.8).

Creatinina elevada

Foram notificadas elevações de creatinina com o tratamento com Inrebic (ver secção 4.8). Os doentes devem ter os seus níveis de creatinina monitorizados na situação basal, pelo menos mensalmente durante os primeiros 3 meses, periodicamente durante o tratamento e conforme clinicamente indicado. Para insuficiência renal grave (CLcr 15 ml/min a 29 ml/min por C-G), recomendam-se modificações posológicas (ver secção 4.2).

Interações

A administração concomitante de Inrebic com inibidores fortes de CYP3A4 aumenta a exposição a Inrebic. Uma maior exposição a Inrebic pode aumentar o risco de reações adversas. No lugar de inibidores fortes de CYP3A4, considerar terapêuticas alternativas que não inibam fortemente a atividade do CYP3A4. Se não for possível substituir os inibidores fortes de CYP3A4, a dose de Inrebic deve ser reduzida ao administrar com inibidores fortes de CYP3A4, (por ex., cetoconazol, ritonavir). Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados (por ex., pelo menos, semanalmente) para segurança. A coadministração prolongada de um inibidor moderado de CYP3A4 pode exigir monitorização cuidadosa a nível da segurança e, se necessário, modificação da dose com base em reações adversas (ver secção 4.2 e 4.5).

Agentes que inibam CYP3A4 e CYP2C19 simultaneamente (por ex., fluconazol, fluvoxamina), ou a combinação de inibidores de CYP3A4 e CYP2C19, podem aumentar a exposição a Inrebic e devem ser evitados em doentes a receber Inrebic (ver secção 4.5).

Agentes que induzam fortemente ou moderadamente o CYP3A4 (por ex., fenitoína, rifampicina, efavirenz) podem diminuir a exposição a Inrebic e devem ser evitados em doentes a receber Inrebic (ver secção 4.5).

Se Inrebic está a ser coadministrado com substrato do CYP3A4 (por ex., midazolam, sinvastatina), CYP2C19 (por exemplo, omeprazol, S-mefenitoína) ou CYP2D6 (por exemplo, metoprolol, dextrometorfano), devem ser realizadas modificações posológicas dos medicamentos coadministrados conforme necessário com monitorização atenta segurança e eficácia (ver secção 4.5).

A utilização concomitante de fatores de crescimento hematopoiéticos com Inrebic não foi estudada. A segurança e eficácia dessas coadministrações não são conhecidas (ver secções 4.5 e 4.2).

Populações especiais

Idosos

A experiência no grupo etário dos 75 anos e mais velhos é limitada. Em estudos clínicos, 13,8% (28/203) dos doentes tratados com Inrebic tinham 75 anos ou mais e as reações adversas e reações adversas graves que conduziram à descontinuação do tratamento ocorreram com mais frequência.

Excipientes

As cápsulas de Inrebic contêm menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeito de outros medicamentos em fedratinib

Fedratinib é metabolizado através de múltiplos CYP *in vitro* com a contribuição predominante do CYP3A4 e com uma contribuição menor do CYP2C19, e monooxigenases contendo flavina (flavin-containing monooxygenases, FMOs).

Inibidores fortes e moderados do CYP3A4

A coadministração de cetoconazol (inibidor forte do CYP3A4: 200 mg duas vezes por dia) com uma dose única de fedratinib (300 mg) aumentou a área sob a curva do tempo de concentração no plasma a partir de tempo zero ao infinito (AUC_{inf}) em aproximadamente 3 vezes. (ver secção 4.2).

Tendo em conta as simulações farmacocinéticas de base fisiológica (PBPK), prevê-se que a coadministração de inibidores moderados do CYP3A4, eritromicina (500 mg três vezes por dia) ou diltiazem (120 mg duas vezes por dia) com 400 mg de fedratinib uma vez por dia aumente a AUC de fedratinib no estado estacionário em 1,2 e 1,1 vezes, respetivamente. Não podem ser excluídas reações adversas associadas à coadministração prolongada de um inibidor moderado do CYP3A4.

Inibição simultânea do CYP3A4 e CYP2C19

O efeito da administração concomitante de uma dupla ou combinação de inibidores do CYP3A4 e do CYP2C19 na farmacocinética de fedratinib não foi estudado. As simulações de PBPK sugerem que a coadministração de um inibidor duplo do CYP3A4 e do CYP2C19 com uma dose única de fedratinib pode aumentar a AUC_{inf} de fedratinib em aproximadamente 4 vezes e a situação pode mudar com a administração de dose múltiplas de fedratinib devido à interligação complexa da autoindução e autoinibição de enzimas do CYP. Os agentes que inibam simultaneamente o CYP3A4 e o CYP2C19 (por.ex., fluconazol, fluvoxamina), ou a combinação de inibidores do CYP3A4 e do CYP2C19, podem aumentar a exposição a fedratinib e devem ser evitados em doentes a receber fedratinib.

Indutores fortes e moderados do CYP3A4

A coadministração de rifampicina (inibidor forte do CYP3A4: 600 mg diariamente) ou de efavirenz (inibidor moderado do CYP3A4: 600 mg diariamente) com uma dose única de fedratinib (500 mg) diminuiu a AUC_{inf} de fedratinib aproximadamente em 80% ou 50%, respetivamente.

Inibidores da bomba de prótons

A coadministração de pantoprazol (inibidor de bomba de prótons: 40 mg diariamente) com uma dose única de fedratinib (500 mg) aumentou a AUC_{inf} do fedratinib numa extensão clinicamente insignificante (em 1,15 vezes). Por conseguinte, não é esperado que um aumento do pH gástrico tenha impacto clinicamente significativo na exposição a fedratinib e não é necessário ajuste posológico para administração concomitante de fedratinib com agentes que aumentam o pH gástrico.

Efeito de fedratinib noutros medicamentos

Efeitos nas enzimas: Substratos do CYP3A4, CYP2C19 ou CYP2D6

A administração concomitante de fedratinib com o substrato do CYP3A4, midazolam (2 mg), o substrato do CYP2C19, omeprazol (20 mg), e o substrato do CYP2D6, metoprolol (100 mg), aumenta a AUC_{inf} do midazolam, omeprazol, e metoprolol em 3,8; 2,8; 1,8 vezes e os picos de concentração (C_{max}) em 1,8; 1,1; e 1,6; respetivamente. Por conseguinte, modificações posológicas de medicamentos que são substratos do CYP3A4, CYP2C19, ou CYP2D6 devem ser feitas conforme necessário com monitorização próxima de segurança e eficácia.

Efeitos nos transportadores

Em estudos *in vitro*, fedratinib inibe a glicoproteína P (P-gp), proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP), proteína extrusora de toxinas e medicamentos múltiplos (MATE)1, MATE2-K, polipéptido de transporte de aniões orgânicos (OATP)1B1, OATP1B3, e transportador de catiões orgânicos (OCT)2. O efeito *in vivo* de fedratinib em substratos de transportadores não foi estudado.

Recomenda-se cuidado relativamente a agentes que constituam substratos sensíveis destes transportadores e tenham um índice terapêutico estreito.

Fatores de crescimento hematopoiéticos

A utilização concomitante de fatores de crescimento hematopoiéticos e fedratinib não foi estudada. Desconhece-se se a inibição de JAK por fedratinib pode reduzir a eficácia dos fatores de crescimento hematopoiéticos ou se os fatores de crescimento hematopoiéticos podem afetar a eficácia de fedratinib (ver secções 4.2 e 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial de engravidar/contraceção

As mulheres férteis devem ser avisadas para evitar engravidar enquanto estiverem a receber Inrebic e devem usar contraceção eficaz durante o tratamento com Inrebic e durante pelo menos 1 mês após a última dose.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de Inrebic em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3); a exposição nestes estudos foi inferior à exposição humana na dose recomendada. Com base no seu mecanismo de ação, Inrebic pode causar danos fetais. Inrebic pertence a uma classe de medicamentos, inibidores de JAK, que demonstrou causar mortalidade embriofetal e teratogenicidade em ratos e coelhos em exposições clinicamente relevantes. Inrebic é contra-indicado durante a gravidez (ver secção 4.3). As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante e até pelo menos 1 mês após a última dose do tratamento. Se for utilizado Inrebic durante a gravidez ou se a doente engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento, a doente deve ser aconselhada do potencial risco para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se o fedratinib/metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

As mulheres não devem amamentar durante o tratamento com Inrebic e durante pelo menos 1 mês após a última dose de Inrebic.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de fedratinib na fertilidade humana. Não existem dados sobre efeitos na fertilidade em animais a níveis de exposição clinicamente relevantes (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Inrebic sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Os doentes que sentem tonturas após tomar Inrebic devem evitar conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A informação de segurança geral de Inrebic foi avaliada em 608 doentes que receberam doses contínuas de Inrebic nos estudos clínicos de Fase 1, 2 e 3.

Mielofibrose primária ou secundária (JAKARTA, JAKARTA2, ARD11936)

Em estudos clínicos de doentes com mielofibrose primária (MF), mielofibrose pós-policitemia vera (post-PV MF), ou mielofibrose pós-trombocitemia essencial (post-ET MF), tratados com Inrebic 400 mg (N=203), incluindo doentes anteriormente expostos a ruxolitinib (N=97; JAKARTA2), a mediana de exposição foi de 35,6 semanas (intervalo 0,7 a 114,6 semanas) e a mediana do número de ciclos (1 ciclo = 28 dias) iniciados foi de 9 ciclos. Sessenta e três por cento de 203 doentes foram expostos durante 6 meses ou mais e 38% foram expostos durante 12 meses ou mais.

Entre os 203 doentes com MF tratados com uma dose de 400 mg de Inrebic em estudos clínicos, as reações adversas não hematológicas mais frequentes foram diarreia (67,5%), náuseas (61,6%), e vômitos (44,8%). As reações adversas hematológicas mais frequentes foram anemia (99,0%) e trombocitopenia (68,5%) com base nos valores laboratoriais (Tabela 2). As reações adversas graves mais frequentes em doentes MF tratados com 400 mg foram anemia (2,5% com base em acontecimentos adversos notificados e não valores laboratoriais) e diarreia (1,5%). A interrupção permanente devido a acontecimento adverso, independentemente da causalidade ocorreu em 24% dos doentes a receber 400 mg de Inrebic.

Lista tabelar das reações adversas

As reações adversas dos estudos clínicos para toda a duração de tratamento (Tabela 2) estão enumeradas por classe de sistemas de órgãos MedDRA. Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas são classificadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 2: Todas as reações adversas por classe de sistemas de órgãos e termo preferido

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas	Todos os graus frequência
Infeções e infestações	Infeção do trato urinário	Muito frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia ^a	Muito frequentes
	Trombocitopenia ^a	Muito frequentes
	Neutropenia ^a	Muito frequentes
	Hemorragia ^b	Muito frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição	Lipase aumentada ^a	Muito frequentes
	Amilase aumentada ^a	Muito frequentes
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Muito frequentes
	Encefalopatia de Wernicke	Frequentes
	Tonturas	Frequentes
Vasculopatias	Hipertensão	Frequentes
Doenças gastrointestinais	Diarreia	Muito frequentes
	Vômitos	Muito frequentes
	Náuseas	Muito frequentes
	Obstipação	Muito frequentes
	Dispepsia	Frequentes
Afeções hepatobiliares	Alanina-aminotransferase aumentada ^a	Muito frequentes

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas	Todos os graus frequência
	Aspartato aminotransferase aumentada ^a	Muito frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos e urinárias	Dor nos ossos	Frequentes
	Espasmos musculares	Muito frequentes
	Dores nas extremidades	Frequentes
Doenças renais e urinárias	Creatinina no sangue aumentada ^a	Muito frequentes
	Disúria	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga/ Astenia	Muito frequentes
Exames complementares de diagnóstico	Aumento de peso	Frequentes

MedDRA = dicionário médico de atividades regulamentares

SMQ = Consulta normalizada abrangente do MedDRA (um agrupamento de vários termos MedDRA preferidos para capturar um conceito médico).

^a A frequência é baseada no valor laboratorial.

^b Hemorragia inclui qualquer tipo associado com trombocitopenia que necessite de intervenção clínica. A hemorragia é avaliada utilizando os termos hemorrágicos SMQ da MedDRA (âmbito amplo).

Descrição de reações adversas selecionadas

Encefalopatia, incluindo encefalopatia de Wernicke

Foram notificados casos graves de encefalopatia, incluindo 1 caso estabelecido de encefalopatia de Wernicke, em 1,3% (8/608) dos doentes tratados com Inrebic em estudos clínicos; 7 doentes estavam a tomar Inrebic 500 mg diariamente antes do início dos resultados neurológicos e tinham fatores de predisposição tais como desnutrição, acontecimentos adversos gastrointestinais, e outros fatores de risco que podem levar a deficiência de tiamina. Determinou-se que um doente tratado com Inrebic 400 mg teve encefalopatia hepática. A maioria dos acontecimentos foram resolvidos com alguns sintomas neurológicos residuais incluindo perda de memória, défice cognitivo e tonturas, exceto para um caso fatal (1/608; 0,16%). Este era um doente com cancro da cabeça e pescoço, metástases cerebrais, dificuldade em comer, e perda de peso que recebeu fedratinib 500 mg num estudo para outra indicação (ver secções 4.2 e 4.4 para orientações sobre monitorização e gestão e secção 4.9).

Toxicidade gastrointestinal

Náuseas, vômitos e diarreia estão entre as reações adversas mais frequentes em doentes tratados com Inrebic. Em doentes MF tratados com 400 mg de Inrebic, ocorreu diarreia em 68% dos doentes, náuseas em 62% dos doentes e vômitos em 45% dos doentes. Diarreia, náuseas, vômitos de grau 3 ocorreram em 5%, 0,5% e 2% dos doentes, respetivamente. O tempo mediano para início de náuseas, vômitos e diarreia de quaisquer graus foi de 2 dias, com 75% dos casos a ocorrer no prazo de 3 semanas desde o início do tratamento. Foram notificadas interrupções e reduções posológicas devido a toxicidade gastrointestinal em 11% e 9% dos doentes, respetivamente. Ocorreu descontinuação permanente de Inrebic 400 mg devido a toxicidade gastrointestinal em 4% dos doentes (ver secções 4.2 e 4.4 para orientações sobre monitorização e gestão).

Anemia

Em doentes com mielofibrose primária ou secundária tratados com 400 mg de Inrebic, 52% dos doentes desenvolveram anemia de grau 3. O tempo mediano até ao primeiro início do acontecimento de anemia de grau 3 foi de aproximadamente 60 dias com 75% dos casos a ocorrer no prazo de 4 meses desde o início do tratamento. Foram recebidas transfusões de glóbulos vermelhos em 58% dos doentes tratados com 400 mg de Inrebic e ocorreu descontinuação permanente de 400 mg de

Inrebic devido à anemia em 1,5% de doentes (ver secções 4.2 e 4.4 para orientações sobre monitorização e gestão).

Trombocitopenia

Em doentes com mielofibrose primária ou secundária tratados com 400 mg de Inrebic, 14% e 9% dos doentes desenvolveram trombocitopenia de grau 3 e grau 4 respetivamente. O tempo mediano até ao primeiro início da trombocitopenia de grau 3 ou grau 4 foi de aproximadamente 70 dias com 75% dos casos a ocorrer no prazo de 7 meses desde o início do tratamento. Foram recebidas transfusões de plaquetas por 9% dos doentes tratados com 400 mg de Inrebic. Hemorragia (associada com trombocitopenia), que necessitou de intervenção clínica ocorreu em 11% dos doentes. Ocorreu descontinuação permanente do tratamento em 3% dos doentes devido a trombocitopenia (ver secções 4.2 e 4.4 para orientações sobre monitorização e gestão).

Neutropenia

Ocorreu neutropenia de grau 4 em 3,5% dos doentes e foi notificada interrupção posológica devido a neutropenia em 0,5% dos doentes (ver secções 4.2 e 4.4 para orientações sobre monitorização e gestão).

Toxicidade hepática

Ocorreu elevação de ALT e AST (todos os graus) em 52% e 59%, respetivamente, sendo grau 3 ou 4 em 3% e 2%, respetivamente, dos doentes tratados com 400 mg de Inrebic. O tempo mediano para início de qualquer elevação de transaminase de qualquer grau foi de aproximadamente 1 mês, com 75% dos casos a ocorrer no prazo de 3 meses desde o início do tratamento (ver secções 4.2 e 4.4 para orientações sobre monitorização e gestão).

Amilase/lipase elevada

As elevações de amilase e/ou lipase (todos os graus) ocorreram em 24% e 40%, respetivamente, dos doentes MF tratados com Inrebic. A maioria destes acontecimentos foram de grau 1 ou 2, com grau 3/4 em 2,5% e 12%, respetivamente (ver secção 4.2). O tempo mediano até ao início da elevação de amilase e/ou lipase de qualquer grau foi de 16 dias com 75% dos casos a ocorrer no prazo de 3 meses desde o início do tratamento. Ocorreu descontinuação permanente do tratamento devido a amilase e/ou lipase elevadas em 1,0% dos doentes a receber 400 mg de Inrebic (ver secções 4.2 e 4.4 para orientações sobre monitorização e gestão).

Creatinina elevada

Ocorreram elevações da creatinina (todos os graus), em 74% dos doentes MF a tomar 400 mg de Inrebic. Estas elevações foram geralmente acontecimentos assintomáticos de grau 1 ou 2, com elevações de grau 3 a serem observadas em 3% dos doentes. O tempo mediano até ao início da elevação de creatinina de qualquer grau foi de 27 dias com 75% dos casos a ocorrerem no prazo de 3 meses desde o início do tratamento. Foram notificadas interrupções e reduções posológicas devido a creatinina elevada em 1% e 0,5% dos doentes, respetivamente. A descontinuação permanente do tratamento devido a creatinina elevada ocorreu em 1,5% dos doentes tratados com 400 mg de Inrebic (ver secções 4.2 e 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante. Permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A experiência sobre a sobredosagem com Inrebic é limitada. Durante os estudos clínicos de Inrebic em doentes com mielofibrose, as doses foram aumentadas até 600 mg por dia incluindo 1 sobredosagem acidental a 800 mg. Com doses acima de 400 mg, a toxicidade gastrointestinal, fadiga e tonturas bem como anemia e trombocitopenia tenderam a ocorrer mais frequentemente. Em dados agrupados de

estudos clínicos a encefalopatia incluindo encefalopatia de Wernicke foi associada a doses de 500 mg. Em caso de sobredosagem, não deve ser administrado mais Inrebic; o indivíduo deve ser monitorizado clinicamente e devem ser tomadas medidas de suporte conforme clinicamente indicado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, inibidor de proteína quinase, código ATC: L01XE57

Mecanismo de ação

Fedratinib é um inibidor da cinase com atividade contra o tipo selvagem e mutações ativas da *Janus Associated Kinase 2* (JAK2) e da tirosina cinase 3 semelhante a FMS (FLT3). Fedratinib é um inibidor seletivo da JAK2 com maior atividade inibitória para JAK2 em relação aos membros da família JAK1, JAK3 e TYK2. Fedratinib reduziu a fosforilação de transdutor de sinal e ativador da transcrição de proteínas (STAT3/5), mediada por JAK2, inibiu a proliferação de células malignas *in vitro* e *in vivo*.

Efeitos farmacodinâmicos

Fedratinib inibe a fosforilação do transdutor de sinais e ativador da transcrição (STAT)3 induzida por citocinas no sangue total de doentes com mielofibrose. A administração de dose única de 300, 400, ou 500 mg de fedratinib resultou na máxima inibição da fosforilação de STAT3 aproximadamente 2 horas após a administração da dose, com os valores a retornarem à situação basal em 24 horas. Foram alcançados níveis de inibição em estado estacionário PK no dia 15 do ciclo 1, após a administração de 300, 400 ou 500 mg de fedratinib por dia.

Eficácia e segurança clínicas

Dois estudos clínicos chave (JAKARTA e JAKARTA2) foram conduzidos em doentes com mielofibrose. JAKARTA foi um estudo de fase 3 aleatorizado, controlado por placebo em doentes sem exposição (naïve) ao inibidor de JAK. JAKARTA2 foi um estudo com um único braço em doentes que foram tratados com ruxolitinib.

JAKARTA: Doentes de mielofibrose sem exposição anterior ao inibidor da JAK

JAKARTA foi um estudo de Fase 3, em dupla ocultação, aleatorizado, controlado por placebo em doentes com mielofibrose intermediária-2 ou mielofibrose de alto risco, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose trombocitemia pós-essencial com esplenomegalia e contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$. Um total de 289 doentes foram aleatorizados para receber Inrebic 500 mg (N=97), 400 mg (n=96) ou placebo (n=96) uma vez por dia durante pelo menos 24 semanas (6 x ciclos de 28 dias). Os doentes placebo podiam trocar de grupo após 24 semanas para o tratamento ativo. A dose de 400 mg pareceu ser mais bem tolerada que a dose de 500 mg com menos doentes no braço 400 mg a relatar eventos adversos emergentes do tratamento (EAETs) de grau 3 ou 4, EAETs que levaram a redução ou interrupção posológica, e EAETs que levaram à descontinuação permanente do tratamento. Cinquenta e nove por cento (59%) dos doentes eram do sexo masculino e a idade mediana foi de 65 anos (intervalo 27 a 86 anos), com 40% dos doentes tendo idade compreendida entre os 65 e os 75 anos, e 11% dos doentes com pelo menos 75 anos de idade. Sessenta e quatro por cento (64%) dos doentes tinha MF primária, 26% tinha MF pós-policitemia vera e 10% tinha MF trombocitemia pós-essencial. Cinquenta e dois por cento (52%) dos doentes tinha risco intermédio-2, e 48% tinha uma doença de alto risco. A contagem de hemoglobina média na situação basal foi de 10,2 g/dl (intervalo 4,5 a 17,4 g/dl). A contagem de plaquetas mediana foi de $213,5 \times 10^9/L$ (intervalo 23,0 a $1155,0 \times 10^9/L$); 16,3% dos doentes teve uma contagem de plaquetas $< 100 \times 10^9/L$ e 83,7% dos doentes teve uma contagem de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$. Os doentes tinham uma mediana de comprimento palpável do baço de 15 cm (intervalo de 4 a 40 cm) na situação basal e uma mediana do volume do baço conforme medido por ressonância magnética (RM) ou tomografia computadorizada

(TC) de 2568,0 ml (intervalo de 316 a 8244 ml) na situação basal. (A mediana do volume do baço normal é de aproximadamente 215 ml).

O parâmetro de avaliação primário de eficácia foi a proporção de doentes que alcançou redução $\geq 35\%$ desde a situação basal no volume do baço na semana 24 (fim do ciclo 6) conforme medido pela RM ou TC confirmada 4 semanas mais tarde.

O parâmetro secundário de avaliação principal foi a proporção de doentes com uma redução de $\geq 50\%$ na Pontuação Total de Sintomas (Total Symptom Score, TSS) desde a situação basal até ao fim do ciclo 6 conforme medido pelo diário Formulário de Avaliação de Sintomas de Mielofibrose (*Myelofibrosis Symptoms Assessment Form*, MFSAF) v2.0.

As análises de redução do volume do baço são apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3: Percentagem de doentes que alcançou uma redução do volume do baço desde a situação basal até ao final do ciclo 6 no estudo de Fase 3, JAKARTA (População com intenção de tratar (ITT))

O volume do baço e tamanho do baço no final do ciclo 6	Inrebic 400 mg N=96 n (%)	Placebo N=96 n (%)
Volume do baço		
Número (%) de doentes com redução do volume do baço em 35% ou mais no final do ciclo 6	45 (46,9)	1 (1,0)
intervalo de confiança de 95%	36,9; 56,9	0,0; 3,1
valor de p	p < 0,0001	
Número (%) de doentes com redução do volume do baço em 35% ou mais no final do ciclo 6 (com um exame de seguimento 4 semanas mais tarde)	35 (36,5)	1 (1,0)
intervalo de confiança de 95%	26,8; 46,1	0,0; 3,1
valor de p	p < 0,0001	

Uma proporção mais elevada de doentes no grupo Inrebic 400 mg atingiu uma redução $\geq 35\%$ desde a situação basal no volume do baço independentemente da presença ou ausência de mutação JAK^{V617F}.

Com base em estimativas de Kaplan-Meier, a duração média da resposta do baço foi de 18,2 meses para o grupo Inrebic 400 mg.

A MFSAF modificada incluía 6 sintomas MF principais associados: suores noturnos, comichão, desconforto abdominal, saciedade precoce, dor sob as costelas no lado esquerdo e dor muscular ou óssea. Os sintomas foram medidos numa escala de 0 (ausente) a 10 (pior imaginável).

A percentagem de doentes (intervalo de confiança de 95%) com uma redução de $\geq 50\%$ no final do ciclo 6 foi 40,4% (36/89, IC 95%: 30,3%, 50,6%) no braço Inrebic 400 mg e 8,6% (7/81, IC 95%: 2,5%, 14,8%) no braço de placebo.

JAKARTA2: Doentes com mielofibrose que foram tratados com ruxolitinib

JAKARTA2, foi um estudo multicêntrico, em regime aberto, com um único braço em doentes anteriormente expostos a ruxolitinib com um diagnóstico de mielofibrose primária ou mielofibrose primária, mielofibrose pós-policitemia vera ou mielofibrose trombocitemia pós-essencial com esplenomegalia e contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ intermédia-1 com sintomas, intermédia-2 ou de alto risco. Um total de 97 doentes que foram intensamente pré-tratados (79% dos doentes tinham recebido ≥ 2 terapêuticas anteriores e 13% tinha recebido ≥ 4 terapêuticas anteriores) foram inscritos e iniciaram tratamento com Inrebic 400 mg uma vez por dia, com escalonamento da dose permitido até aos 600 mg. Cinquenta e cinco por cento (55%) dos doentes eram do sexo masculino e a idade mediana foi de 67 anos (intervalo 38 a 83 anos), com 46% dos doentes entre os 65 e os 74 anos de

idade e 17% dos doentes com pelo menos 75 anos. Cinquenta e cinco por cento (55%) dos doentes tinha MF primária, 26% tinha MF pós-policitemia vera e 19% tinha MF trombocitemia pós-essencial. Dezasseis por cento (16%) dos doentes tinha doença intermédia-1 com sintomas, 49% tinha intermédia-2 e 35% tinha doença de alto risco. A contagem de hemoglobina mediana na situação basal foi de 9,8 g/dl (intervalo 6,8 a 15,3 g/dl). A mediana da contagem de plaquetas foi de $147,0 \times 10^9/L$ (intervalo $48,0$ a $929,0 \times 10^9/L$); 34,0% dos doentes teve uma contagem de plaquetas $< 100 \times 10^9/L$ e 66,0% dos doentes teve uma contagem de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$. Os doentes tinham uma mediana de comprimento palpável do baço de 18 cm (intervalo de 5 a 36 cm) na situação basal e uma mediana do volume do baço conforme medido por ressonância magnética (RM) ou tomografia computadorizada (TC) de 2893,5 ml (intervalo de 737 a 7815 ml) na situação basal.

A duração mediana de exposição anterior ao ruxolitinib foi de 10,7 meses (intervalo 0,1 a 62,4 meses). Setenta e um por cento (71%) dos doentes recebeu uma dose de 30 mg ou 40 mg de ruxolitinib diariamente antes da entrada no estudo.

O parâmetro de avaliação primário de eficácia foi a proporção de doentes que alcançou $\geq 35\%$ redução do volume do baço desde a situação basal até ao fim do ciclo 6 conforme medido pela RM ou TC.

Para o parâmetro de avaliação primário, a percentagem de doentes (intervalo de confiança de 95%) que alcançou uma redução de $\geq 35\%$ do volume do baço por RM ou TC com a dose de 400 mg, no final do ciclo 6, foi 22,7% (22/97, IC 95%: 14,8%, 32,3%).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Inrebic em todos os subgrupos da população pediátrica para o tratamento da mielofibrose (MF) (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Fedratinib de 300 mg a 500 mg uma vez por dia (0,75 a 1,25 vezes a dose recomendada de 400 mg) resulta num aumento proporcional à dose da média geométrica de $C_{m\acute{a}x}$ para fedratinib e da área sob a curva do tempo de concentração no plasma ao longo do intervalo posológico (AUC_{tau}). Os níveis do estado estacionário médios são alcançados dentro de 15 dias de dosagem diária. As razões de acumulação médias são semelhantes em doentes adultos com MF primária, pós-PV MF ou pós-ET MF, variando de 3 a 4 vezes.

Na dose de 400 mg uma vez por dia, a média geométrica (coeficiente de variação, %CV) $C_{max,ss}$ de fedratinib é 1804 ng/mL (49%) e $AUC_{tau,ss}$ é 26870 ng.hr/mL (43%) em doentes com mielofibrose.

Após uma administração oral de 400 mg uma vez por dia, fedratinib é rapidamente absorvido, alcançando um $C_{m\acute{a}x}$ no estado estacionário em 3 horas (intervalo: 2 a 4 horas). Com base num estudo de balanço de massas em humanos, estima-se que a absorção oral de fedratinib seja de aproximadamente 63 - 77%.

Uma refeição baixa em gordura, baixa em calorias (total de 162 calorias: 6% a partir de gordura, 78% a partir de hidratos de carbono e de 16% a partir de proteína) ou com elevado teor de gordura, rica em calorias (total de 815 calorias: 52% a partir de gordura, 33% a partir de hidratos de carbono e 15% a partir de proteína) aumentou a AUC_{inf} até 24% e o $C_{m\acute{a}x}$ até 14% de uma única dose de 500 mg de fedratinib. Assim, fedratinib pode ser tomado com ou sem alimentos uma vez que não foram observados quaisquer efeitos clinicamente significativos na farmacocinética de fedratinib com alimentos. A administração com uma refeição com elevado teor de gordura pode reduzir a incidência de náuseas e vômitos e, por conseguinte, recomenda-se que seja tomado com alimentos.

Distribuição

A média do volume aparente de distribuição de fedratinib no estado estacionário é de 1770 L em doentes com mielofibrose a uma dose de 400 mg uma vez por dia sugerindo uma ampla distribuição nos tecidos. A ligação de fedratinib às proteínas de plasma humano é de cerca de 95%, principalmente para a glicoproteína ácida $\alpha 1$.

Biotransformação

Fedratinib é metabolizado através de múltiplos CYP *in vitro*, com a contribuição predominante do CYP3A4 e com uma contribuição menor do CYP2C19, e FMOs.

Fedratinib foi a entidade predominante (aproximadamente 80% de radioatividade do plasma) em circulação sistêmica após a administração oral de fedratinib radiomarcado. Nenhum dos metabolitos contribuiu mais de 10% para a exposição total relacionada com a substância parental no plasma.

Eliminação

Após uma dose oral única de fedratinib radiomarcado, a eliminação foi principalmente através de metabolismo com aproximadamente 77% de radioatividade excretada nas fezes e cerca de apenas 5% excretada na urina. A substância parental inalterada foi o principal componente *nas excreções*, contabilizando em média aproximadamente 23% e 3% da dose nas fezes e urina, respetivamente.

A farmacocinética de fedratinib é caracterizada por uma eliminação bifásica com uma semivida efetiva de 41 horas, uma semivida terminal de aproximadamente 114 horas, e depuração aparente (CL/F) (%CV) de 13 l/h (51%) em doentes com mielofibrose.

Populações especiais

Idade, peso corporal, sexo e raça

Numa análise de dados cumulativos da farmacocinética da população a partir de 452 doentes, não foi observado nenhum efeito clinicamente significativo na farmacocinética de fedratinib relativamente à idade (análise incluindo 170 doentes com idade dos 65-74 anos, 54 com idades dos 75-84 anos e 4 com idades de 85+ anos), peso corporal (40 a 135 kg), sexo (análise incluindo 249 homens e 203 mulheres) e raça (análise incluindo 399 Caucasianos, 7 Africanos, 44 Asiáticos e 2 outros).

Insuficiência renal

Após uma única dose de 300 mg de fedratinib, a AUC_{inf} de fedratinib aumentou 1,5 vezes em participantes com insuficiência renal moderada (CLcr 30 ml/min a 59 ml/min por C-G) e 1,9 vezes em participantes com insuficiência renal grave (CLcr 15 ml/min a 29 ml/min por C-G), em comparação com doentes com função renal normal (CLcr \geq 90 ml/min por C-G).

Numa análise de dados cumulativos da farmacocinética da população a partir de 452 doentes, não foi observado nenhum efeito clinicamente significativo na farmacocinética de fedratinib com respeito à insuficiência renal ligeira (definida como $60 \leq CLcr < 90$ mL/min).

Insuficiência hepática

Foram avaliadas a segurança e farmacocinética de uma única dose oral de 300 mg de fedratinib num estudo em doentes com função hepática normal e com insuficiência hepática ligeira (Child-Pugh classe A). Não foi observado nenhum efeito clinicamente significativo na farmacocinética de fedratinib em doentes com insuficiência hepática ligeira em comparação com participantes com função hepática normal.

Numa análise de dados cumulativos da farmacocinética da população a partir de 452 doentes, não foi observado nenhum efeito clinicamente significativo na farmacocinética de fedratinib com respeito a insuficiência hepática ligeira (definida como bilirrubina total \leq LSN e AST $>$ LSN ou bilirrubina

total 1 a 1,5 vezes o LSN e qualquer aumento AST; n=115) ou moderada (definida como bilirrubina total > 1,5 a 3 vezes o LSN e qualquer aumento AST; n=17).

A farmacocinética de fedratinib não foi avaliada em doentes com insuficiência hepática grave (classificação Child-Pugh C) (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Fedratinib foi avaliado em farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e estudos de toxicidade reprodutiva e num estudo de carcinogenicidade. Fedratinib não foi considerado genotóxico nem cancerígeno no modelo de rato transgénicos Tg.rasH2 de 6 meses. Estudos pré-clínicos demonstraram que em doses clinicamente relevantes, fedratinib não inibe o transporte de tiamina no trato gastrointestinal ou o cérebro (ver secções 4.2 e 4.8)

Em estudos de toxicidade de dose repetida até 9 meses de duração, em murganhos, ratos e cães, as principais toxicidades observadas incluíam hipoplasia da medula óssea; hipertrofia do canal biliar, necrose e proliferação; atrofia/depleção linfóide; degeneração/necrose tubular renal; inflamação do trato gastrointestinal; degeneração/necrose do músculo esquelético e cardíaco; infiltração histiocítica do pulmão; e provas de imunossupressão incluindo pneumonia e/ou abscessos. As exposições plasmáticas mais elevadas atingidas nos estudos de toxicologia de dose repetida foram associados com toxicidade significativa, incluindo mortalidade, e foram abaixo das exposições plasmáticas toleradas em doentes na dose recomendada mais elevada de 400 mg, sugerindo que os seres humanos são menos sensíveis às toxicidades de fedratinib que as espécies pré-clínicas. Não foram atingidas exposições clinicamente relevantes nas espécies utilizadas para os estudos de toxicologia, e portanto esses estudos têm um valor limitado na produção de dados de segurança clinicamente relevantes para fedratinib.

Fertilidade e desenvolvimento embrionário precoce

Fedratinib não teve qualquer efeito nos parâmetros de ciclo sexual, desempenho de acasalamento, fertilidade, taxa de gravidez ou parâmetros reprodutivos em ratos do sexo masculino ou feminino. A exposição (AUC) foi de aproximadamente 0,10 a 0,13 vezes a exposição clínica na dose recomendada de 400 mg uma vez por dia. Num estudo de toxicidade de dose repetida, em exposições aproximadamente equivalentes à exposição clínica humana, fedratinib causou aspermia, oligospermia e degeneração dos túbulos seminíferos em cães do sexo masculino (ver secção 4.6).

Desenvolvimento embriofetal

Fedratinib administrado a ratos grávidos durante a organogénese (dias 6 a 17 da gestação) foi associado a efeitos adversos de pós-implantação embriofetal incluindo perda, baixos pesos corporais fetais, e variações do esqueleto. Estes efeitos ocorreram em ratos a aproximadamente 0,1 vezes a exposição clínica na dose humana diária recomendada de 400 mg/dia. Em coelhos, fedratinib não produziu toxicidade no desenvolvimento ao nível mais alto de dose testada (exposição de aproximadamente 0,08 vezes a exposição clínica da dose diária recomendada em humanos).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Celulose microcristalina silicificada (contém celulose microcristalina (E460) e sílica coloidal anidra (E551)).

Estearil fumarato de sódio

Invólucro da cápsula

Gelatina (E441)
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)

Tinta de impressão

Goma-laca (E904)
Dióxido de titânio (E171)
Propilenoglicol (E1520)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Recipiente de polietileno de alta densidade (HDPE) com tampa de polipropileno resistente a abertura por crianças e com selo de indução de calor.

Cada frasco contém 120 cápsulas e é embalado em caixa de cartão.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser devolvidos ao farmacêutico para eliminação de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Países Baixos

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1514/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Celgene Distribution B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Países Baixos

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

INREBIC 100 mg cápsulas
fedratinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém dicloridrato de fedratinib mono-hidratado, equivalente a 100 mg de fedratinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

120 cápsulas.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração por via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Código QR a ser incluído
www.inrebic-eu-pil.com

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO)

EU/1/20/1514/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

INREBIC

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

INREBIC 100 mg cápsulas
fedratinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém dicloridrato de fedratinib mono-hidratado, equivalente a 100 mg de fedratinib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

120 cápsulas.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração por via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO)

EU/1/20/1514/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Inrebic 100 mg cápsulas fedratinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Inrebic e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Inrebic
3. Como tomar Inrebic
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Inrebic
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Inrebic e para que é utilizado

O que é Inrebic

Inrebic contém a substância ativa fedratinib. É um tipo de medicamento conhecido como “inibidor da proteína cinase”.

Para que é utilizado Inrebic

Inrebic é utilizado para tratar doentes adultos com baço aumentado ou com sintomas relacionados com mielofibrose, uma forma rara de cancro do sangue.

Como funciona Inrebic

O aumento do baço é uma das características de mielofibrose. A mielofibrose é um distúrbio da medula óssea, em que a medula é substituída por tecido cicatricial. A medula anormal já não consegue produzir suficientes células sanguíneas normais e como resultado o baço fica significativamente aumentado. Ao bloquear a ação de determinadas enzimas (chamadas de cinases associadas a Janus), Inrebic pode reduzir o tamanho do baço em doentes com mielofibrose e aliviar sintomas como febre, suores noturnos, dor óssea e perda de peso em doentes com mielofibrose.

2. O que precisa de saber antes de tomar Inrebic

Não tome Inrebic

- se tem alergia a fedratinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se está grávida ou pensa estar grávida.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar estas cápsulas e durante o tratamento, se tiver algum dos seguintes sinais ou sintomas:

Condição que afeta o cérebro chamada encefalopatia, incluindo encefalopatia de Wernicke

- Confusão, perda de memória, ou dificuldade em pensar; perda de equilíbrio ou dificuldade em andar.
- Problemas oculares, tais como movimento ocular aleatório, visão dupla, visão turva e perda de visão.
Estes podem ser sinais potenciais de uma condição cerebral denominada encefalopatia, incluindo encefalopatia de Wernicke que podem levar à morte.
Contacte o seu médico imediatamente caso tenha quaisquer destes sinais ou sintomas.

Fale com o seu médico ou farmacêutico durante o tratamento

- se sentir muito cansaço, falta de ar, pele pálida ou batimento cardíaco rápido - estes podem ser sinais de uma contagem baixa de glóbulos vermelhos.
- se tiver um hemorragia pouco comum ou nódos negros sob a pele, hemorragia mais longa que o habitual depois do sangue ser colhido, ou hemorragia das gengivas - estes podem ser sinais de uma baixa contagem de plaquetas no sangue.
- se tiver infeções frequentes ou recorrentes, que podem ser um sinal de uma baixa contagem de glóbulos brancos.
- se tiver náuseas, vómitos ou diarreia.
- se tiver ou alguma vez tiver tido quaisquer problemas nos rins.
- se tiver ou alguma vez tiver tido quaisquer problemas no fígado.
- se tiver ou alguma vez tiver tido quaisquer problemas no pâncreas.

Análises ao sangue

Antes e durante o tratamento, fará análises ao sangue para verificar os seus níveis de células sanguíneas (glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas), os seus níveis de vitamina B1 e a sua função do fígado e pâncreas. O seu médico pode ajustar a dose ou interromper o tratamento com base nos resultados das análises ao sangue.

Crianças e adolescentes

Inrebic não deve ser utilizado em crianças ou jovens com menos de 18 anos de idade, porque este medicamento não foi estudado neste grupo etário.

Outros medicamentos e Inrebic

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto porque Inrebic pode afetar o modo como alguns medicamentos funcionam. E, outros medicamentos podem afetar também o modo como o Inrebic funciona.

Os seguintes podem aumentar o risco de efeitos secundários com Inrebic:

- Cetoconazol, fluconazol (utilizado para tratar infeções fúngicas);
- Fluvoxamina (utilizado para tratar depressão);
- Ritonavir (utilizado para tratar infeções de VIH/SIDA).

Os seguintes podem reduzir a eficácia de Inrebic:

- Rifampicina (utilizada para tratar a tuberculose e outras infeções);
- Fenitoína (utilizada para tratar a epilepsia e controlar ataques ou convulsões);
- Efavirenz (utilizado para tratar infeções de VIH/SIDA).

Inrebic pode afetar outros medicamentos:

- Midazolam (utilizado para o ajudar a dormir ou aliviar a ansiedade);
- Omeprazol (utilizado para tratar problemas de estômago);
- Metoprolol (utilizado para tratar a angina ou pressão arterial elevada).
- E também a simvastatina, S-mefenitoína e dextrometorfano.

O seu médico irá decidir se a dose tem de ser alterada.

Informe igualmente o seu médico se fez recentemente uma operação ou se vai realizar uma operação ou um procedimento cirúrgico uma vez que Inrebic pode interagir com alguns sedativos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não tome Inrebic durante a gravidez. Se puder engravidar, tem de utilizar contraceção eficaz enquanto tomar estas cápsulas e evitar engravidar durante pelo menos um mês após a última dose.

Não amamente enquanto estiver a tomar Inrebic e durante pelo menos um mês após a última dose, uma vez que se desconhece se este medicamento passa para o leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Se sentir tonturas, não conduzir ou utilizar máquinas até estes efeitos secundários terem desaparecido.

Inrebic contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Inrebic

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de 400 mg (quatro cápsulas de 100 mg) por via oral uma vez por dia.

Fará análises ao sangue antes e durante a toma deste medicamento para monitorizar o seu progresso. Se experimentar determinados efeitos secundários enquanto estiver a tomar Inrebic (ver secção 4) o seu médico pode baixar a sua dose ou suspender ou interromper o tratamento.

Tomar estas cápsulas

- engolir as cápsulas inteiras, de preferência com água.
- não abrir, quebrar ou mastigar as cápsulas.
- as cápsulas podem ser tomadas com ou sem alimentos, mas é preferível tomar com alimentos para evitar sensação de ou enjoo (vómitos).

Deve continuar a tomar Inrebic durante o tempo que o seu médico indicar. Este é um tratamento prolongado.

Se tomar mais Inrebic do que deveria

Se tomar acidentalmente demasiadas cápsulas de Inrebic ou uma dose mais elevada do que deveria, contacte imediatamente o seu médico ou farmacêutico.

Caso se tenha esquecido de tomar Inrebic

Se falhar uma dose ou vomitar após tomar uma cápsula, ignorar a dose em falta e tomar a dose seguinte à hora regular no dia seguinte. Não tome uma dose a dobrar para compensar a cápsula que se esqueceu de tomar ou vomitou.

Se parar de tomar Inrebic

Não pare de tomar Inrebic a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe imediatamente o seu médico se notar algum dos seguintes sintomas, que podem ser um sinal de uma condição grave que afeta o cérebro denominada encefalopatia (incluindo encefalopatia de Wernicke):

- Confusão, perda de memória ou dificuldade em pensar,
- Perda de equilíbrio ou dificuldade em andar,
- Problemas oculares, visão dupla, visão turva e, perda de visão ou movimentos oculares aleatórios.

Informe o seu médico se tiver quaisquer efeitos indesejáveis. Estes podem incluir:

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- Níveis baixos de glóbulos vermelhos que podem causar cansaço, falta de ar, palidez ou um batimento cardíaco acelerado (*anemia*).
- Redução de plaquetas no sangue, que pode facilitar o sangramento ou o aparecimento de nódulos negros (*trombocitopenia*).
- Redução dos glóbulos brancos (*neutropenia*), por vezes acompanhada de febre. Um nível baixo de glóbulos brancos pode reduzir a sua capacidade de combater as infeções.
- Indisposição (*náuseas*) ou enjoos (*vómitos*).
- Diarreia.
- Prisão de ventre
- Hemorragia.
- Infeção do trato urinário.
- Dor de cabeça
- Espasmos musculares.
- Cansaço (*fadiga*) ou fraqueza (*astenia*).
- Alterações nos resultados das análises ao sangue (*alanina aminotransferase aumentada, aumento da aspartato aminotransferase, aumento na creatinina no sangue, aumento nos níveis de amilase e lipase*). Estas podem ser um sinal de problemas no fígado, rins ou pâncreas.

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar 1 em cada 10 pessoas)

- Tonturas.
- Aumento da pressão arterial (*hipertensão*).
- Indigestão (*dispepsia*).
- Dor nos ossos.
- Dor nos membros, mãos ou pés (*dor nas extremidades*).
- Aumento de peso.
- Dor aquando da passagem de urina.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Inrebic

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e frasco após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Inrebic

- A substância activa é fedratinib. Cada cápsula contém dicloridrato de fedratinib mono-hidratado equivalente a 100 mg de fedratinib.
- Os outros componentes são:
 - A cápsula conteúdo contém celulose microcristalina silicificada (contém celulose microcristalina (E460) e sílica coloidal anidra (E551)) e estearil fumarato de sódio (ver secção 2, “Inrebic contém sódio”).
 - O revestimento da cápsula contém gelatina (E441), dióxido de titânio (E171) e óxido de ferro vermelho (E172).
 - A tinta de impressão branca é composta por goma laca (E904), dióxido de titânio (E171) e propilenoglicol (E1520).

Qual o aspeto de Inrebic e conteúdo da embalagem

- Inrebic são cápsulas de cor castanho avermelhado, 21,4 -22,0 mm, impressas com “FEDR| sobre a tampa e “100 mg” no corpo em tinta branca.
- As cápsulas são embaladas num frasco de polietileno de alta densidade (HDPE) com tampa de polipropileno resistente a crianças e com selo de indução de calor. Cada frasco contém 120 cápsulas e é embalado numa caixa de cartão.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Países Baixos

Fabricante

Celgene Distribution B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Países Baixos

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação detalhada e atualizada sobre este medicamento através da leitura do código QR na embalagem exterior com um smartphone. A mesma informação também está disponível no seguinte URL: www.inrebic-eu-pil.com.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da Internet sobre doenças raras e tratamentos.