

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Inrebic 100 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene fedratinib dicloridrato monoidrato equivalente a 100 mg di fedratinib.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Capsule opache marrone-rossastro, 21,4-22,0 mm (dimensione 0), con stampato, in inchiostro bianco, "FEDR" sulla testa e "100 mg" sul corpo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Inrebic è indicato per il trattamento della splenomegalia correlata alla malattia o dei sintomi in pazienti adulti con mielofibrosi primaria, mielofibrosi post-policitemia vera o mielofibrosi post-trombocitemia essenziale che sono naïve agli inibitori della chinasi Janus-associata (JAK) o che sono stati trattati con ruxolitinib.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Inrebic deve essere avviato e monitorato sotto la supervisione di medici con esperienza nell'uso di medicinali antitumorali.

Posologia

I pazienti in terapia con ruxolitinib, prima di iniziare il trattamento con Inrebic, devono ridurre e interrompere il trattamento con ruxolitinib in base alle informazioni per la prescrizione di ruxolitinib.

La valutazione al basale dei livelli di tiamina (vitamina B1), dell'emocromo completo, del pannello epatico, dell'amilasi/lipasi, dell'azotemia (BUN) e della creatinina deve essere effettuata prima di iniziare il trattamento con Inrebic, periodicamente durante il trattamento e se clinicamente indicato. Il trattamento con Inrebic non deve essere iniziato nei pazienti con carenza di tiamina, fino a quando i livelli di tiamina non saranno stati corretti (vedere paragrafo 4.4). L'inizio del trattamento con Inrebic non è raccomandato nei pazienti con una conta piastrinica al basale inferiore a $50 \times 10^9/L$ e un'ANC $< 1,0 \times 10^9/L$.

Si raccomanda di usare la profilassi con antiemetici secondo la prassi locale per le prime 8 settimane di trattamento e continuarla successivamente laddove indicato clinicamente (vedere paragrafo 4.4). La somministrazione di Inrebic con un pasto ad alto contenuto di grassi può ridurre l'incidenza di nausea e vomito.

La dose raccomandata di Inrebic è 400 mg una volta al giorno.

Il trattamento può essere continuato fintantoché i pazienti ne traggono un beneficio clinico. In caso di tossicità ematologiche e non ematologiche (Tabella 1) devono essere prese in considerazione modifiche della dose. Inrebic deve essere interrotto nei pazienti che non sono in grado di tollerare una dose di 200 mg al giorno.

Se si salta una dose, la successiva dose prevista deve essere assunta il giorno seguente. Evitare l'assunzione di capsule aggiuntive per compensare la dose dimenticata.

Modifiche della dose

Le modifiche della dose per tossicità ematologiche, tossicità non ematologiche e gestione dell'encefalopatia di Wernicke (EW) sono indicate nella Tabella 1.

Gestione della dose per i livelli di tiamina

Prima di iniziare il trattamento e durante lo stesso, i livelli di tiamina devono essere reintegrati se sono bassi. Durante il trattamento, i livelli di tiamina devono essere valutati periodicamente (ad es. mensilmente per i primi 3 mesi e successivamente ogni 3 mesi) e laddove clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.4).

Modifiche della dose in caso di uso concomitante di forti inibitori del CYP3A4

Qualora non sia possibile evitare l'uso concomitante di forti inibitori del CYP3A4, la dose di Inrebic deve essere ridotta a 200 mg. I pazienti devono essere attentamente monitorati (ad es. almeno una volta a settimana) per la sicurezza (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Nei casi in cui la somministrazione concomitante con un forte inibitore del CYP3A4 venga interrotta, la dose di Inrebic deve essere aumentata a 300 mg una volta al giorno durante le prime due settimane dopo l'interruzione dell'inibitore del CYP3A4 e, successivamente, 400 mg una volta al giorno se tollerata. Ulteriori modifiche della dose devono essere apportate secondo necessità, sulla base del monitoraggio della sicurezza e dell'efficacia correlate a Inrebic.

Nuovo incremento della dose

Se la reazione avversa dovuta a Inrebic, che ha comportato una riduzione della dose, risulta controllata con una gestione efficace e la tossicità si risolve per almeno 28 giorni, il livello di dose può essere incrementato nuovamente a un grado superiore ogni mese fino a ritornare a quello iniziale. Un nuovo incremento della dose non è raccomandato se la riduzione della dose era dovuta a tossicità non ematologiche di grado 4, a un aumento di grado ≥ 3 dei livelli di alanina aminotransferasi (ALT), di aspartato aminotransferasi (AST) o di bilirubina totale oppure alla ricomparsa di una tossicità ematologica di grado 4.

Tabella 1: Riduzioni della dose per tossicità ematologiche, non ematologiche emergenti dal trattamento e gestione dell'encefalopatia di Wernicke

Tossicità ematologica	Riduzione della dose
Trombocitopenia di grado 3 con sanguinamento attivo (conta piastrinica $< 50 \times 10^9/L$) o trombocitopenia di grado 4 (conta piastrinica $< 25 \times 10^9/L$)	Sospendere la somministrazione di Inrebic fino a risoluzione al grado ≤ 2 (conta piastrinica $< 75 \times 10^9/L$) o al basale. Riprendere la somministrazione ad una dose inferiore di 100 mg al giorno rispetto all'ultima dose somministrata.
Neutropenia di grado 4 (conta assoluta dei neutrofili [ANC] $< 0,5 \times 10^9/L$)	Sospendere la somministrazione di Inrebic fino a risoluzione al grado ≤ 2 (ANC $< 1,5 \times 10^9/L$) o al basale. Riprendere la somministrazione ad una dose inferiore di 100 mg al giorno rispetto all'ultima dose somministrata. L'eventuale utilizzo di fattori di crescita granulocitari è a discrezione del medico (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
Anemia di grado ≥ 3 , indicato il ricorso alla trasfusione (livello di emoglobina $< 8,0$ g/dL)	Sospendere la somministrazione di Inrebic fino a risoluzione al grado ≤ 2 (livello di emoglobina $< 10,0$ g/dL) o al basale. Riprendere la somministrazione ad una dose inferiore di 100 mg al giorno rispetto all'ultima dose somministrata.
Recidiva di una tossicità ematologica di grado 4	Interrompere Inrebic a discrezione del medico.

Tossicità non ematologica	Riduzione della dose
Nausea, vomito o diarrea di grado ≥ 3 che non risponde a misure di supporto entro 48 ore	Sospendere la somministrazione di Inrebic fino a risoluzione al grado ≤ 1 o al basale. Riprendere la somministrazione ad una dose inferiore di 100 mg al giorno rispetto all'ultima dose somministrata.
Aumento di grado ≥ 3 dei livelli di ALT/AST (da $> 5,0$ a $20,0$ x limite superiore della norma [LSN]) o bilirubina (da $> 3,0$ a $10,0$ x LSN)	Sospendere la somministrazione di Inrebic fino a risoluzione al grado ≤ 1 (AST/ALT [da $> \text{LSN}$ a $3,0$ x LSN] o bilirubina [da $> \text{LSN}$ a $1,5$ x LSN]) o al basale. Riprendere la somministrazione ad una dose inferiore di 100 mg al giorno rispetto all'ultima dose somministrata. Monitorare i livelli di ALT, AST e bilirubina (totale e diretta) ogni 2 settimane per almeno 3 mesi dopo la riduzione della dose. In caso di recidiva di un aumento di grado ≥ 3 , interrompere il trattamento con Inrebic.
Aumento di grado ≥ 3 dei livelli di amilasi/lipasi (da $> 2,0$ a $5,0$ x LSN)	Sospendere la somministrazione di Inrebic fino a risoluzione al grado 1 (da $> \text{LSN}$ a $1,5$ x LSN) o al basale. Riprendere la somministrazione ad una dose inferiore di 100 mg al giorno rispetto all'ultima dose somministrata. Monitorare i livelli di amilasi/lipasi ogni 2 settimane per almeno 3 mesi dopo la riduzione della dose. In caso di recidiva di un aumento di grado ≥ 3 , interrompere il trattamento con Inrebic.
Altre tossicità non ematologiche di grado ≥ 3	Sospendere la somministrazione di Inrebic fino a risoluzione al grado ≤ 1 o al basale. Riprendere la somministrazione ad una dose inferiore di 100 mg al giorno rispetto all'ultima dose somministrata.

Gestione dei livelli di tiamina e dell'encefalopatia di Wernicke	Riduzione della dose
Per livelli di tiamina al di sotto dell'intervallo normale (74-222 nmol/L)* ma ≥ 30 nmol/L senza segni o sintomi di EW	Sospendere il trattamento con Inrebic. Somministrare una dose giornaliera di tiamina da 100 mg per via orale fino a quando livelli di tiamina non saranno rientrati nell'intervallo normale.* Valutare la possibilità di riprendere il trattamento con Inrebic quando i livelli di tiamina rientrano nell'intervallo normale.*
Per livelli di tiamina < 30 nmol/L senza segni o sintomi di EW	Sospendere il trattamento con Inrebic. Avviare il trattamento con tiamina per via parenterale a dosaggi terapeutici fino a quando i livelli di tiamina non saranno rientrati nell'intervallo normale.* Valutare la possibilità di riprendere il trattamento con Inrebic quando i livelli di tiamina rientrano nell'intervallo normale.*
Per segni o sintomi di EW indipendentemente dai livelli di tiamina	Interrompere il trattamento con Inrebic e somministrare immediatamente tiamina per via parenterale a dosaggi terapeutici.

* L'intervallo normale per i livelli di tiamina può differire in base ai metodi utilizzati in laboratorio.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Per i pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina [CLCr] da 15 mL/min a 29 mL/min secondo la formula di Cockcroft-Gault [C-G]), la dose deve essere ridotta a 200 mg. Per i pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (CLCr da 30 mL/min a 89 mL/min secondo C-G) non è raccomandata la modifica della dose iniziale. A causa del potenziale aumento dell'esposizione, i pazienti con compromissione renale moderata preesistente potrebbero avere bisogno di un monitoraggio di sicurezza almeno una volta a settimana e, se necessario, di modifiche della dose in base alle reazioni avverse.

Compromissione epatica

La farmacocinetica di Inrebic non è stata valutata in pazienti con compromissione epatica grave. L'uso di Inrebic nei pazienti con compromissione epatica grave (classe C secondo Child-Pugh o bilirubina totale > 3 volte LSN e qualsiasi aumento dei livelli di AST) deve essere evitato. Per i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non è necessaria alcuna modifica della dose iniziale.

Anziani

Non sono necessari aggiustamenti aggiuntivi della dose nei pazienti anziani (di età > 65 anni).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Inrebic nei bambini e negli adolescenti di età fino a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Inrebic è per uso orale.

Le capsule non devono essere aperte, frantumate o masticate. Devono essere deglutite intere, preferibilmente con acqua, e possono essere assunte con o senza cibo. La somministrazione con un pasto ricco di grassi può ridurre l'incidenza di nausea e vomito, pertanto, si raccomanda l'assunzione con cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Encefalopatia, compresa l'encefalopatia di Wernicke

Tra i pazienti che assumevano Inrebic sono stati riportati casi severi e fatali di encefalopatia, compresa quella di Wernicke. L'encefalopatia di Wernicke è un'emergenza neurologica causata dalla carenza di tiamina (vitamina B1). I segni e sintomi dell'encefalopatia di Wernicke possono includere atassia, alterazioni dello stato mentale e oftalmoplegia (ad es. nistagmo, diplopia). Qualsiasi manifestazione di alterazione dello stato mentale, confusione o compromissione della memoria dovrebbe suscitare preoccupazione per una possibile encefalopatia, compresa quella di Wernicke, e indurre una valutazione completa che preveda un esame neurologico, la misurazione dei livelli di tiamina ed esami di diagnostica per immagini (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

I livelli di tiamina e lo stato nutrizionale dei pazienti devono essere valutati prima di iniziare il trattamento con Inrebic, periodicamente durante il trattamento (ad es. mensilmente per i primi 3 mesi e successivamente ogni 3 mesi) e laddove clinicamente indicato. Il trattamento con Inrebic non deve essere iniziato nei pazienti con carenza di tiamina. Prima di iniziare il trattamento e durante lo stesso, i livelli di tiamina devono essere reintegrati se sono bassi. In caso di sospetta encefalopatia, il trattamento con Inrebic deve essere interrotto immediatamente e si deve iniziare il trattamento con tiamina per via parenterale, valutando al tempo stesso tutte le possibili cause. I pazienti devono essere monitorati fino a quando i sintomi non siano risolti o siano migliorati e i livelli di tiamina siano rientrati nella norma (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Anemia, trombocitopenia e neutropenia

Il trattamento con Inrebic può causare anemia, trombocitopenia e neutropenia. L'emocromo completo deve essere acquisito al basale, periodicamente durante il trattamento e laddove clinicamente indicato (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Inrebic non è stato studiato in pazienti con una conta piastrinica al basale $< 50 \times 10^9/L$ e un'ANC $< 1,0 \times 10^9/L$.

Anemia

L'anemia generalmente si manifesta entro i primi 3 mesi di trattamento. I pazienti con un livello di emoglobina inferiore a 10,0 g/dL all'inizio della terapia hanno maggiori probabilità di sviluppare anemia di grado ≥ 3 durante il trattamento e devono essere attentamente monitorati (ad es. una volta a settimana durante il primo mese fino al miglioramento del livello di emoglobina). I pazienti che sviluppano anemia potrebbero dover ricorrere a trasfusioni di sangue. Prendere in considerazione una riduzione della dose per i pazienti che sviluppano anemia, in particolare per quelli che diventano dipendenti da trasfusioni di eritrociti (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Trombocitopenia

La trombocitopenia generalmente si manifesta entro i primi 3 mesi di trattamento. I pazienti con bassa conta piastrinica ($< 100 \times 10^9/L$) all'inizio della terapia hanno maggiori probabilità di sviluppare trombocitopenia di grado ≥ 3 durante il trattamento e devono essere attentamente monitorati (ad es. una volta a settimana durante il primo mese fino al miglioramento della conta piastrinica) (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). La trombocitopenia è generalmente reversibile e di solito viene gestita con trattamenti di supporto come sospensioni della dose, riduzioni della dose e/o trasfusioni di piastrine se necessario. I pazienti devono essere informati circa il maggior rischio di sanguinamento associato alla trombocitopenia.

Neutropenia

La neutropenia è risultata generalmente reversibile ed è stata gestita sospendendo temporaneamente il trattamento con Inrebic (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Eventi gastrointestinali

Nausea, vomito e diarrea sono tra le più frequenti reazioni avverse che si manifestano nei pazienti trattati con Inrebic. La maggior parte delle reazioni avverse è di grado 1 o 2 e di solito si manifestano entro le prime 2 settimane di trattamento. Considerare la possibilità di somministrare un'adeguata terapia profilattica con antiemetici (ad es. antagonisti del recettore 5-HT₃) durante il trattamento con Inrebic. Trattare immediatamente la diarrea con medicinali antidiarroici non appena compaiono i primi sintomi. Per i casi di nausea, vomito e diarrea di grado ≥ 3 che non rispondono alle misure di supporto entro 48 ore, la somministrazione di Inrebic deve essere sospesa fino a risoluzione al grado ≤ 1 /al basale. La somministrazione deve essere riavviata ad una dose inferiore di 100 mg al giorno rispetto all'ultima dose somministrata. I livelli di tiamina devono essere monitorati e reintegrati ove necessario (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Epatotossicità

Durante il trattamento con Inrebic sono stati riscontrati aumenti dei livelli di ALT e AST ed è stato segnalato un caso di insufficienza epatica. I pazienti devono sottoporsi al monitoraggio della funzionalità epatica al basale, almeno una volta al mese per i primi 3 mesi, periodicamente durante il trattamento e laddove clinicamente indicato. Una volta osservata la tossicità, i pazienti devono essere monitorati almeno ogni 2 settimane fino alla risoluzione. Gli aumenti dei livelli di ALT e AST sono risultati generalmente reversibili con modifiche della dose o l'interruzione permanente del trattamento (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Livelli elevati di amilasi/lipasi

Durante il trattamento con Inrebic sono stati riscontrati aumenti nei livelli di amilasi e/o lipasi ed è stato segnalato un caso di pancreatite. I pazienti devono sottoporsi al monitoraggio dei livelli di amilasi e lipasi al basale, almeno una volta al mese per i primi 3 mesi, periodicamente durante il trattamento e laddove clinicamente indicato. Una volta osservata la tossicità, i pazienti devono essere monitorati almeno ogni 2 settimane fino alla risoluzione. Per aumenti di grado ≥ 3 dei livelli di amilasi e/o lipasi, si raccomandano modifiche della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Aumento della creatinina

Durante il trattamento con Inrebic sono stati riscontrati aumenti nei livelli di creatinina (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono sottoporsi al monitoraggio dei livelli di creatinina al basale, almeno una volta al mese per i primi 3 mesi, periodicamente durante il trattamento e laddove clinicamente indicato. In caso di compromissione renale grave (CLcr da 15 mL/min a 29 mL/min secondo C-G), sono raccomandate modifiche della dose (vedere paragrafo 4.2).

Interazioni

La somministrazione concomitante di Inrebic con forti inibitori del CYP3A4 aumenta l'esposizione a Inrebic. La maggiore esposizione a Inrebic può aumentare il rischio di reazioni avverse. Al posto di forti inibitori del CYP3A4, valutare la somministrazione di terapie alternative che non inibiscono l'attività del CYP3A4 in maniera significativa. Qualora gli inibitori forti del CYP3A4 non possano essere sostituiti, la dose di Inrebic deve essere ridotta quando somministrato con forti inibitori del CYP3A4 (ad es. ketoconazolo, ritonavir). I pazienti devono essere attentamente monitorati (ad es. almeno una volta a settimana) per la sicurezza. La somministrazione concomitante prolungata di un inibitore moderato del CYP3A4 può richiedere un attento monitoraggio della sicurezza e, se necessario, modifiche della dose in base alle reazioni avverse (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Agenti che inibiscono contemporaneamente il CYP3A4 e il CYP2C19 (ad es. fluconazolo, fluvoxamina) o la combinazione di inibitori del CYP3A4 e del CYP2C19 possono aumentare l'esposizione a Inrebic. Pertanto, i pazienti che assumono duplici inibitori concomitanti del CYP3A4 e del CYP2C19 potrebbero avere bisogno di un monitoraggio della sicurezza più intensivo e, se necessario, di modifiche della dose di Inrebic in base alle reazioni avverse (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Agenti che sono induttori forti o moderati del CYP3A4 (ad es. fenitoina, rifampicina, efavirenz) possono ridurre l'esposizione a Inrebic e devono essere evitati nei pazienti che ricevono Inrebic (vedere paragrafo 4.5).

Se Inrebic deve essere somministrato in concomitanza con un substrato del CYP3A4 (ad es. midazolam, simvastatina), del CYP2C19 (ad es. omeprazolo, S-mefenitoina) o del CYP2D6 (ad es. metoprololo, destrometorfano), le modifiche della dose dei medicinali somministrati in concomitanza devono essere apportate secondo necessità, con uno stretto monitoraggio della sicurezza e dell'efficacia (vedere paragrafo 4.5).

Se Inrebic deve essere somministrato in concomitanza con agenti che sono escreti per via renale tramite trasportatori di cationi organici (OCT)2 e proteine di estrusione multifarmaco e di tossine (MATE)1/2-K (es. metformina), si deve usare cautela e le modifiche alla dose si devono apportare secondo necessità (vedere paragrafo 4.5).

L'uso concomitante di fattori di crescita emopoietici con Inrebic non è stato studiato. La sicurezza e l'efficacia di queste somministrazioni concomitanti non sono note (vedere paragrafi 4.5 e 4.2).

Eventi avversi cardiovascolari maggiori (*Major Adverse Cardiovascular Events, MACE*)

In un ampio studio randomizzato, con controllo attivo, di tofacitinib (un altro inibitore di JAK) condotto in pazienti affetti da artrite reumatoide di età pari o superiore a 50 anni, con almeno un ulteriore fattore di rischio cardiovascolare, un tasso più elevato di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE), definiti come morte cardiovascolare, infarto miocardico (IM) non fatale e ictus non fatale, è stato osservato con tofacitinib rispetto agli inibitori del TNF.

Casi di MACE sono stati riportati in pazienti trattati con Inrebic. Prima di iniziare o continuare la terapia con Inrebic, devono essere considerati i benefici e i rischi per il singolo paziente, in particolare nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni, nei pazienti attualmente fumatori o che in passato sono stati fumatori per un lungo periodo, e nei pazienti con storia di malattia cardiovascolare aterosclerotica o altri fattori di rischio cardiovascolare.

Trombosi

In un ampio studio randomizzato, con controllo attivo, di tofacitinib (un altro inibitore di JAK), condotto in pazienti affetti da artrite reumatoide di età pari o superiore a 50 anni, con almeno un ulteriore fattore di rischio cardiovascolare, un tasso più elevato dose-dipendente di eventi tromboembolici venosi (TEV), incluse trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (EP), è stato osservato con tofacitinib rispetto agli inibitori del TNF.

Eventi di trombosi venosa profonda (TVP) e di embolia polmonare (EP) sono stati riportati in pazienti che ricevono Inrebic. Prima di iniziare o continuare la terapia con Inrebic, devono essere considerati i benefici e i rischi per il singolo paziente, in particolare nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare (vedere anche paragrafo 4.4 "Eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE)").

Nei pazienti con fattori di rischio di TEV noti diversi dai fattori di rischio cardiovascolari o oncologici, Inrebic deve essere usato con cautela. I fattori di rischio di TEV diversi dai fattori di rischio cardiovascolari o oncologici comprendono TEV pregressi, pazienti sottoposti a intervento chirurgico maggiore, immobilità, uso di contraccettivi ormonali combinati o terapia ormonale sostitutiva e disturbo ereditario della coagulazione.

I pazienti devono essere sottoposti a rivalutazione periodica durante il trattamento con Inrebic, al fine di determinare le variazioni del rischio di TEV.

I pazienti con segni e sintomi di TEV devono essere valutati immediatamente e il trattamento con Inrebic deve essere interrotto nei pazienti con sospetto di TEV, indipendentemente dalla dose.

Tumori maligni secondari

In un ampio studio randomizzato, con controllo attivo, di tofacitinib (un altro inibitore di JAK), condotto in pazienti affetti da artrite reumatoide di età pari o superiore a 50 anni, con almeno un ulteriore fattore di rischio cardiovascolare, un tasso più elevato di tumori maligni, in particolare, cancro del polmone, linfoma e cancro della cute non-melanoma (*Non-Melanoma Skin Cancer*, NMSC), è stato osservato con tofacitinib rispetto agli inibitori del TNF.

Linfoma e altri tumori maligni sono stati riportati in pazienti che ricevevano inibitori di JAK, incluso Inrebic. Prima di iniziare o continuare la terapia con Inrebic, devono essere considerati i benefici e i rischi per il singolo paziente, in particolare nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni e nei pazienti attualmente fumatori o che in passato sono stati fumatori per un lungo periodo.

Popolazioni speciali

Anziani

L'esperienza nella fascia di età pari o superiore a 75 anni è limitata. Negli studi clinici, il 13,8% (28/203) dei pazienti trattati con Inrebic aveva un'età ≥ 75 anni e le reazioni avverse gravi e le reazioni avverse che hanno portato all'interruzione del trattamento si sono verificate con maggiore frequenza.

Eccipienti

Inrebic capsule contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetto di altri medicinali su fedratinib

Fedratinib è metabolizzato da vari CYP *in vitro*, con il contributo predominante proveniente dal CYP3A4 e un contributo minore dal CYP2C19 e dalle monoossigenasi contenenti flavina (FMO).

Inibitori forti e moderati del CYP3A4

La somministrazione concomitante di ketoconazolo (forte inibitore del CYP3A4: 200 mg due volte al giorno) con una singola dose di fedratinib (300 mg) ha determinato un aumento dell'area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo di fedratinib, dal tempo zero all'infinito (AUC_{inf}), di circa 3 volte (vedere paragrafo 4.2).

Sulla base di simulazioni farmacocinetiche su base fisiologica (PBPK), si prevede che la somministrazione concomitante di inibitori moderati del CYP3A4, eritromicina (500 mg tre volte al giorno) o diltiazem (120 mg due volte al giorno), con fedratinib 400 mg una volta al giorno, aumenti l' AUC di fedratinib allo stato stazionario di 1,1 volte. Non si possono escludere reazioni avverse in seguito alla somministrazione concomitante prolungata di un inibitore moderato del CYP3A4.

Inibizione simultanea del CYP3A4 e del CYP2C19

La somministrazione concomitante di fluconazolo (inibitore duplice del CYP3A4 e del CYP2C19, 200 mg una volta al giorno) con una singola dose di fedratinib (100 mg) ha determinato un aumento dell' AUC_{inf} di fedratinib di 1,7 volte.

Sulla base di simulazioni PBPK, si prevede che la somministrazione concomitante di fluconazolo (200 mg una volta al giorno) con fedratinib 400 mg una volta al giorno aumenti l' AUC di fedratinib allo stato stazionario di 1,5 volte.

A causa del potenziale aumento dell'esposizione a fedratinib, i pazienti che assumono duplici inibitori concomitanti del CYP3A4 e del CYP2C19 potrebbero avere bisogno di un monitoraggio della sicurezza più intensivo e, se necessario, di modifiche della dose di Inrebic in base alle reazioni avverse (vedere paragrafo 4.2).

Induttori forti e moderati del CYP3A4

La somministrazione concomitante di rifampicina (induttore forte del CYP3A4: 600 mg una volta al giorno) o efavirenz (induttore moderato del CYP3A4: 600 mg una volta al giorno) con una singola dose di fedratinib (500 mg) ha ridotto l' AUC_{inf} di fedratinib di circa l'80% o il 50%, rispettivamente.

Inibitori della pompa protonica

La somministrazione concomitante di pantoprazolo (inibitore della pompa protonica: 40 mg al giorno) con una singola dose di fedratinib (500 mg) ha determinato un aumento dell' AUC_{inf} di fedratinib in misura clinicamente non significativa (di 1,15 volte). Pertanto, un aumento del pH gastrico non si prevede possa avere un impatto clinicamente significativo sull'esposizione a fedratinib e non è necessario alcun aggiustamento della dose in caso di somministrazione concomitante di fedratinib con agenti che aumentano il pH gastrico.

Effetto di fedratinib su altri medicinali

Effetti sugli enzimi: substrati del CYP3A4, del CYP2C19 o del CYP2D6

La somministrazione concomitante di fedratinib con il substrato del CYP3A4, midazolam (2 mg), il substrato del CYP2C19, omeprazolo (20 mg) e il substrato del CYP2D6, metoprololo (100 mg) aumenta l' AUC_{inf} di midazolam, omeprazolo e metoprololo di 3,8, 2,8, 1,8 volte e le concentrazioni al picco (C_{max}) di 1,8, 1,1 e 1,6 volte, rispettivamente. Pertanto, eventuali modifiche della dose di medicinali che sono substrati del CYP3A4, CYP2C19 o del CYP2D6 devono essere apportate secondo necessità, con uno stretto monitoraggio della sicurezza e dell'efficacia.

Effetti sui trasportatori

Negli studi *in vitro*, fedratinib inibisce la glicoproteina P (P-gp), la proteina di resistenza del carcinoma mammario (BCRP), MATE1 e MATE2-K, i polipeptidi trasportatori di anioni organici (OATP)1B1 e OATP1B3 e OCT2. La somministrazione concomitante di una singola dose di fedratinib (600 mg) con una singola dose di digossina (substrato di P-gp: 0,25 mg), rosuvastatina (substrato di OATP1B1/1B3 e BCRP: 10 mg), e metformina (substrato di OCT2 e MATE1/2-K: 1000 mg) non ha avuto effetti clinicamente significativi sull' AUC_{inf} di digossina, rosuvastatina, e metformina. La clearance renale della metformina è diminuita del 36% in presenza di fedratinib. L'effetto farmacodinamico ipoglicemizzante della metformina in presenza di fedratinib appare ridotto, con l' AUC_{0-3h} del glucosio superiore del 17%. Si deve usare cautela e si devono apportare modifiche alla dose secondo necessità per gli agenti che sono escreti per via renale tramite OCT2 e MATE1/2-K.

Fattori di crescita emopoietici

L'uso concomitante di fattori di crescita emopoietici e fedratinib non è stato studiato. Non è noto se l'inibizione di JAK ad opera di fedratinib riduca l'efficacia dei fattori di crescita emopoietici o se i fattori di crescita emopoietici influenzino l'efficacia di fedratinib (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione

I soggetti di sesso femminile in età fertile devono essere informati della necessità di evitare una gravidanza durante la terapia con Inrebic e devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con Inrebic e per almeno 1 mese dopo l'ultima dose.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Inrebic in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3); l'esposizione in questi studi era inferiore rispetto all'esposizione nell'uomo alla dose raccomandata. In base al suo meccanismo d'azione, Inrebic può causare danno fetale. Inrebic appartiene a una classe di farmaci, inibitori di JAK, che in femmine di ratto e coniglio gravide si sono rivelati in grado di causare mortalità embrio-fetale e teratogenicità ad esposizioni clinicamente rilevanti. Inrebic è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno 1 mese dopo l'assunzione dell'ultima dose. Se Inrebic è usato durante la gravidanza o se la paziente rimane incinta mentre assume questo medicinale, la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se fedratinib/i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i lattanti non può essere escluso.

Le donne non devono allattare con latte materno durante il trattamento con Inrebic e per almeno 1 mese dopo l'ultima dose di Inrebic.

Fertilità

Non esistono dati relativi all'effetto di fedratinib sulla fertilità nell'uomo. Non esistono dati relativi agli effetti sulla fertilità negli animali a livelli di esposizione clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Inrebic altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti che avvertono capogiri dopo l'assunzione di Inrebic devono evitare di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le informazioni sulla sicurezza complessiva di Inrebic sono state valutate in 608 pazienti che hanno ricevuto dosi continuative di Inrebic in studi clinici di fase 1, 2 e 3.

Mielofibrosi primaria o secondaria (JAKARTA, JAKARTA2, ARD11936)

In studi clinici condotti su pazienti affetti da mielofibrosi primaria (MF), mielofibrosi post-policitemia vera (MF post-PV) o mielofibrosi post-trombocitemia essenziale (MF post-TE), trattati con Inrebic 400 mg (N = 203), compresi i pazienti precedentemente esposti a ruxolitinib (N = 97; JAKARTA2), l'esposizione mediana è stata di 35,6 settimane (intervallo: da 0,7 a 114,6 settimane) e il numero mediano di cicli (1 ciclo = 28 giorni) avviati era di 9 cicli. Il sessantatré per cento (63%) dei 203 pazienti è stato esposto per ≥ 6 mesi e il 38% è stato esposto per ≥ 12 mesi.

Tra i 203 pazienti con MF trattati con una dose di Inrebic da 400 mg negli studi clinici, le reazioni avverse non ematologiche più frequenti sono state diarrea (67,5%), nausea (61,6%) e vomito (44,8%). Le reazioni avverse ematologiche più frequenti sono state anemia (99,0%) e trombocitopenia (68,5%) in base ai valori di laboratorio (Tabella 2). Le reazioni avverse gravi più frequenti nei pazienti affetti da MF trattati con 400 mg sono state anemia (2,5% in base agli eventi avversi riportati e non ai valori di laboratorio) e diarrea (1,5%). L'interruzione permanente dovuta ad un evento avverso a prescindere dalla causa si è verificata nel 24% dei pazienti trattati con 400 mg di Inrebic.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse emerse negli studi clinici per l'intera durata del trattamento (Tabella 2) sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA. All'interno di ogni classe per sistemi e organi, le reazioni avverse sono ordinate per frequenza, con le reazioni più frequenti indicate per prime. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2: Tutte le reazioni avverse per classificazione per sistemi e organi e termine preferito

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza per tutti i gradi
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie urinarie	Molto comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia ^a	Molto comune
	Trombocitopenia ^a	Molto comune
	Neutropenia ^a	Molto comune
	Sanguinamento ^b	Molto comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Lipasi aumentata ^a	Molto comune
	Amilasi aumentata ^a	Molto comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune
	Encefalopatia di Wernicke	Comune
	Capogiro	Comune
Patologie vascolari	Ipertensione	Comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune
	Vomito	Molto comune
	Nausea	Molto comune
	Stipsi	Molto comune
	Dispepsia	Comune
Patologie epatobiliari	Alanina aminotransferasi aumentata ^a	Molto comune
	Aspartato aminotransferasi aumentata ^a	Molto comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore osseo	Comune
	Spasmi muscolari	Molto comune
	Dolore a un arto	Comune
Patologie renali e urinarie	Creatinina ematica aumentata ^a	Molto comune
	Disuria	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza/ Astenia	Molto comune
Esami diagnostici	Peso aumentato	Comune

MedDRA = Dizionario medico delle attività regolatorie

SMQ = quesito MedDRA standardizzato (un raggruppamento di vari termini preferiti MedDRA per acquisire un concetto medico).

^a La frequenza si basa sul valore di laboratorio.

^b Sanguinamento include qualsiasi tipologia associata a trombocitopenia che richiede un intervento clinico. Il sanguinamento viene valutato utilizzando i termini di emorragia dell'SMQ MedDRA (ambito ampio).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Encefalopatia, compresa quella di Wernicke

Casi gravi di encefalopatia, compreso 1 caso confermato di encefalopatia di Wernicke, sono stati segnalati nell'1,3% (8/608) dei pazienti trattati con Inrebic nell'ambito di studi clinici; 7 pazienti stavano assumendo Inrebic a una dose di 500 mg al giorno prima della comparsa delle evidenze neurologiche e presentavano fattori predisponenti come malnutrizione, eventi avversi gastrointestinali e altri fattori di rischio che potrebbero portare a una carenza di tiamina. In un paziente trattato con Inrebic a una dose di 400 mg è stata riscontrata encefalopatia epatica. La maggior parte degli eventi si è risolta con qualche sintomo neurologico residuo, tra cui perdita di memoria, compromissione cognitiva e capogiro, fatta eccezione per un caso fatale (1/608; 0,16%). Si trattava di un paziente con carcinoma della testa e del collo, metastasi cerebrali, difficoltà a mangiare e perdita di peso che aveva ricevuto fedratinib 500 mg in uno studio per un'altra indicazione (vedere paragrafi 4.2 e 4.4 per indicazioni sul monitoraggio e la gestione, e il paragrafo 4.9).

Tossicità gastrointestinale

Nausea, vomito e diarrea sono tra le più frequenti reazioni avverse manifestate dai pazienti trattati con Inrebic. Tra i pazienti affetti da MF trattati con 400 mg di Inrebic, la diarrea si è verificata nel 68% dei pazienti, la nausea nel 62% dei pazienti e il vomito nel 45% dei pazienti. Casi di diarrea, nausea e vomito di grado 3 si sono verificati nel 5%, 0,5% e 2% dei pazienti, rispettivamente. Il tempo mediano alla comparsa di nausea, vomito e diarrea di qualsiasi grado è stato di 2 giorni, con il 75% dei casi verificatosi entro 3 settimane dall'inizio del trattamento. Sospensioni e riduzioni della dose dovute a tossicità gastrointestinali sono state segnalate nell'11% e nel 9% dei pazienti, rispettivamente. L'interruzione permanente di Inrebic 400 mg a causa di tossicità gastrointestinali si è verificata nel 4% dei pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 4.4 per indicazioni sul monitoraggio e la gestione).

Anemia

Nei pazienti con mielofibrosi primaria o secondaria trattati con 400 mg di Inrebic, il 52% dei pazienti ha sviluppato anemia di grado 3. Il tempo mediano all'insorgenza del primo evento di anemia di grado 3 è stato di circa 60 giorni, con il 75% dei casi verificatosi entro 4 mesi dall'inizio del trattamento. Trasfusioni di eritrociti sono state somministrate al 58% dei pazienti trattati con Inrebic 400 mg e l'interruzione permanente di Inrebic 400 mg dovuta all'anemia si è verificata nell'1,5% dei pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 4.4 per indicazioni sul monitoraggio e la gestione).

Trombocitopenia

Nei pazienti con mielofibrosi primaria o secondaria trattati con 400 mg di Inrebic, il 14% e il 9% dei pazienti ha sviluppato trombocitopenia di grado 3 e grado 4, rispettivamente. Il tempo mediano all'insorgenza del primo evento di trombocitopenia di grado 3 o 4 è stato di circa 70 giorni, con il 75% dei casi verificatosi entro 7 mesi dall'inizio del trattamento. Trasfusioni di piastrine sono state somministrate al 9% dei pazienti trattati con Inrebic 400 mg. Casi di sanguinamento (associato a trombocitopenia) che hanno reso necessario un intervento clinico si sono verificati nell'11% dei pazienti. L'interruzione permanente del trattamento a causa di trombocitopenia si è verificata nel 3% dei pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 4.4 per indicazioni sul monitoraggio e la gestione).

Neutropenia

Casi di neutropenia di grado 4 si sono verificati nel 3,5% dei pazienti e la sospensione della dose dovuta alla neutropenia è stata riportata nello 0,5% dei pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 4.4 per indicazioni sul monitoraggio e la gestione).

Epatotossicità

Aumenti nei livelli di ALT e AST (tutti i gradi) si sono verificati rispettivamente nel 52% e 59% dei pazienti trattati con Inrebic 400 mg, mentre con casi di grado 3 o 4 rispettivamente nel 3% e 2%. Il tempo mediano alla comparsa di un aumento delle transaminasi di qualsiasi grado è stato di circa 1 mese, con il 75% dei casi verificatosi entro 3 mesi dall'inizio del trattamento (vedere paragrafi 4.2 e 4.4 per indicazioni sul monitoraggio e la gestione).

Livelli elevati di amilasi/lipasi

Casi di aumento dei livelli di amilasi e/o lipasi (tutti i gradi) si sono verificati nel 24% e 40%, rispettivamente, dei pazienti affetti da MF trattati con Inrebic. La maggior parte di questi eventi è stato di grado 1 o 2, con casi di grado 3/4, rispettivamente, nel 2,5% e 12% dei pazienti (vedere paragrafo 4.2). Il tempo mediano all'insorgenza di un aumento dei livelli di amilasi o lipasi di qualsiasi grado è stato di 16 giorni, con il 75% dei casi verificatosi entro 3 mesi dall'inizio del trattamento. L'interruzione permanente del trattamento a causa dell'aumento dei livelli di amilasi e/o lipasi si è verificata nell'1,0% dei pazienti trattati con Inrebic 400 mg (vedere paragrafi 4.2 e 4.4 per indicazioni sul monitoraggio e la gestione).

Aumento della creatinina

Aumenti della creatinina (tutti i gradi) si sono verificati nel 74% dei pazienti affetti da MF trattati con Inrebic 400 mg. Questi aumenti sono stati eventi generalmente asintomatici di grado 1 o 2, con aumenti di grado 3 osservati nel 3% dei pazienti. Il tempo mediano all'insorgenza di un aumento dei livelli di creatinina di qualsiasi grado è stato di 27 giorni, con il 75% dei casi verificatosi entro 3 mesi dall'inizio del trattamento. Sospensioni e riduzioni della dose dovute all'aumento dei livelli di creatinina sono state segnalate nell'1% e nello 0,5% dei pazienti, rispettivamente. L'interruzione permanente del trattamento a causa dell'aumento dei livelli di creatinina si è verificata nell'1,5% dei pazienti trattati con Inrebic 400 mg (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta **tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.**

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza con il sovradosaggio di Inrebic è limitata. Durante gli studi clinici di Inrebic in pazienti affetti da mielofibrosi, le dosi sono state aumentate fino a 600 mg al giorno, compreso 1 sovradosaggio accidentale a 800 mg. A dosi superiori a 400 mg, episodi di tossicità gastrointestinale, stanchezza e capogiro nonché anemia e trombocitopenia tendevano a verificarsi con maggiore frequenza. Dai dati raggruppati di studi clinici è emerso che l'encefalopatia, compresa l'encefalopatia di Wernicke, era associata a dosi di 500 mg. In caso di sovradosaggio, non deve essere somministrata alcuna dose ulteriore di Inrebic; il soggetto deve essere sottoposto a monitoraggio clinico e, laddove clinicamente indicato, devono essere intraprese misure di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, inibitori della chinasi proteica, codice ATC: L01EJ02

Meccanismo d'azione

Fedratinib è un inibitore chinasi con attività contro la chinasi Janus-associata 2 (JAK2) e la tirosinchinasi 3 di tipo FMS (FLT3) nella loro forma attivata *wild-type* e mutata. Fedratinib è un inibitore selettivo di JAK2 con maggiore attività inibitoria nei confronti di JAK2 rispetto agli altri membri della famiglia JAK1, JAK3 e TYK2. Fedratinib ha ridotto la fosforilazione mediata da JAK2 delle proteine di trasduzione del segnale e di attivazione della trascrizione (STAT3/5) e ha inibito la proliferazione di cellule maligne *in vitro* e *in vivo*.

Effetti farmacodinamici

Fedratinib inibisce la fosforilazione del trasduttore di segnale e attivatore di trascrizione (STAT)3 indotta da citochine nel sangue intero di pazienti affetti da mielofibrosi. La somministrazione di una dose singola da 300, 400 o 500 mg di fedratinib ha determinato l'inibizione massima della fosforilazione di STAT3 all'incirca 2 ore dopo la somministrazione, con il ritorno dei valori quasi al basale dopo 24 ore. Simili livelli di inibizione sono stati raggiunti allo stato stazionario farmacocinetico il giorno 15 del ciclo 1, dopo la somministrazione giornaliera di 300, 400 o 500 mg di fedratinib.

Efficacia e sicurezza clinica

Sono stati condotti due studi clinici principali (JAKARTA e JAKARTA2) in pazienti affetti da mielofibrosi. JAKARTA era uno studio di fase 3, randomizzato, controllato con placebo condotto su pazienti che sono naïve agli inibitori di JAK. JAKARTA2 era uno studio a braccio singolo condotto su pazienti che sono stati trattati con ruxolitinib.

JAKARTA: pazienti con mielofibrosi naïve agli inibitori di JAK

JAKARTA era uno studio di fase 3 in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, condotto su pazienti affetti da mielofibrosi a rischio intermedio-2 o elevato, mielofibrosi post-policitemia vera o mielofibrosi post-trombocitemia essenziale con splenomegalia e conta piastrinica $\geq 50 \times 10^9/L$. Un totale di 289 pazienti sono stati randomizzati a ricevere Inrebic 500 mg (n = 97), 400 mg (n = 96) o placebo (n = 96) una volta al giorno per almeno 24 settimane (6 cicli di 28 giorni). I pazienti trattati con placebo potevano passare al trattamento attivo dopo 24 settimane. La dose da 400 mg sembrava essere meglio tollerata rispetto alla dose da 500 mg, con un numero minore di pazienti nel braccio di 400 mg che ha segnalato eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE) di grado 3 o 4, TEAE che hanno portato a una riduzione o sospensione della dose e TEAE che hanno portato all'interruzione permanente del trattamento. Il 59% dei pazienti era di sesso maschile e l'età mediana era di 65 anni (intervallo: 27-86 anni), con il 40% dei pazienti di età compresa tra 65 e 74 anni e l'11% dei pazienti con almeno 75 anni. Il sessantaquattro per cento (64%) dei pazienti presentava MF primaria, il 26% presentava MF post-policitemia vera e il 10% presentava MF post-trombocitemia essenziale. Il cinquantadue per cento (52%) dei pazienti presentava malattia a rischio intermedio-2 e il 48% ad alto rischio. La conta emoglobinica mediana al basale era di 10,2 g/dL (intervallo: 4,5-17,4 g/dL). La conta piastrinica mediana era di $213,5 \times 10^9/L$ (intervallo: $23,0-1.155,0 \times 10^9/L$); il 16,3% dei pazienti aveva una conta piastrinica $< 100 \times 10^9/L$ e l'83,7% dei pazienti aveva una conta piastrinica $\geq 100 \times 10^9/L$. I pazienti avevano una lunghezza mediana della milza palpabile di 15 cm (intervallo: 4-40 cm) al basale e un volume splenico mediano misurato mediante risonanza magnetica per immagini (RMI) o tomografia computerizzata (TAC) di 2.568,0 mL (intervallo: 316-8.244 mL) al basale (il volume splenico normale mediano è di circa 215 mL).

L'endpoint di efficacia primario era la percentuale di pazienti che ottenevano una riduzione $\geq 35\%$ rispetto al basale del volume splenico alla settimana 24 (fine del ciclo 6) misurato mediante RMI o TAC e confermato 4 settimane più tardi.

Il principale endpoint secondario era la percentuale di pazienti con una riduzione $\geq 50\%$ nel punteggio totale dei sintomi (TSS) dal basale alla fine del ciclo 6, come misurato mediante il diario modificato del Modulo di valutazione dei sintomi della mielofibrosi (MFSAF) v2.0.

Le analisi della riduzione del volume splenico sono presentate nella Tabella 3.

Tabella 3: Percentuale di pazienti che ha ottenuto una riduzione del volume splenico dal basale alla fine del ciclo 6 nello studio di fase 3 JAKARTA (popolazione intent-to-treat [ITT])

Volume e dimensioni della milza al termine del ciclo 6	Inrebic 400 mg N = 96 n (%)	Placebo N = 96 n (%)
Volume splenico		
Numero (%) di pazienti con una riduzione del volume splenico $\geq 35\%$ alla fine del ciclo 6	45 (46,9)	1 (1,0)
Intervallo di confidenza al 95%	36,9-56,9	0,0-3,1
Valore p	p < 0,0001	
Numero (%) di pazienti con una riduzione del volume splenico $\geq 35\%$ alla fine del ciclo 6 (con una scansione di follow-up 4 settimane più tardi)	35 (36,5)	1 (1,0)
Intervallo di confidenza al 95%	26,8-46,1	0,0-3,1
Valore p	p < 0,0001	

Una percentuale maggiore di pazienti trattati con Inrebic 400 mg ha raggiunto una riduzione del volume splenico $\geq 35\%$ rispetto al basale a prescindere dalla presenza o assenza della mutazione JAK^{V617F}.

In base alle stime di Kaplan-Meier, la durata mediana della risposta splenica era di 18,2 mesi per Inrebic 400 mg.

Il modulo MFSAF modificato comprendeva 6 sintomi principali associati alla MF: sudorazioni notturne, prurito, fastidio addominale, senso di sazietà precoce, dolore sottocostale sul lato sinistro e dolore osseo o muscolare. I sintomi sono stati misurati su una scala da 0 (assente) a 10 (il peggiore che si possa immaginare).

La percentuale di pazienti (intervallo di confidenza al 95%) con una riduzione $\geq 50\%$ nel punteggio TSS al termine del ciclo 6 era del 40,4% (36/89, IC al 95%: 30,3%, 50,6%) nel braccio con Inrebic 400 mg e dell'8,6% (7/81, IC al 95%: 2,5%, 14,8%) nel braccio placebo.

JAKARTA2: pazienti con mielofibrosi trattati con ruxolitinib

JAKARTA2 era uno studio multicentrico, in aperto, a braccio singolo condotto su pazienti precedentemente esposti a ruxolitinib con una diagnosi di mielofibrosi primaria a rischio intermedio-1 con sintomi, rischio intermedio-2 o rischio elevato, mielofibrosi post-policitemia vera o mielofibrosi post-trombocitemia essenziale con splenomegalia e conta piastrinica $\geq 50 \times 10^9/L$. Un totale di 97 pazienti precedentemente sottoposti a diverse linee di trattamento (il 79% dei pazienti aveva ricevuto un numero di precedenti terapie ≥ 2 e il 13% aveva ricevuto un numero di precedenti terapie ≥ 4) è stato arruolato e ha iniziato il trattamento con Inrebic 400 mg una volta al giorno con aumento della dose consentito fino a 600 mg. Il 55% dei pazienti era di sesso maschile e l'età mediana era di 67 anni (intervallo: 38-83 anni), con il 46% dei pazienti di età compresa tra 65 e 74 anni e il 17% dei pazienti con almeno 75 anni. Il cinquantacinque per cento (55%) dei pazienti presentava MF primaria, il 26% presentava MF post-policitemia vera e il 19% presentava MF post-trombocitemia essenziale. Il sedici per cento (16%) dei pazienti presentava malattia a rischio intermedio-1 con sintomi, il 49% a rischio intermedio-2 e il 35% a rischio elevato. Il valore mediano di emoglobina era di 9,8 g/dL (intervallo: 6,8-15,3 g/dL) al basale. La conta piastrinica mediana era di $147,0 \times 10^9/L$ (intervallo: $48,0-929,0 \times 10^9/L$) al basale; il 34,0% dei pazienti aveva una conta piastrinica $< 100 \times 10^9/L$ e il 66,0% dei pazienti aveva una conta piastrinica $\geq 100 \times 10^9/L$. I pazienti avevano una lunghezza mediana della milza palpabile di 18 cm (intervallo: 5-36 cm) al basale e un volume splenico mediano misurato mediante risonanza magnetica (RMI) o tomografia computerizzata (TAC) di 2.893,5 mL (intervallo: 737-7.815 mL) al basale.

La durata mediana della precedente esposizione a ruxolitinib era di 10,7 mesi (intervallo: 0,1-62,4 mesi). Il settantuno per cento (71%) dei pazienti aveva ricevuto una dose di 30 mg o 40 mg/giorno di ruxolitinib prima dell'ingresso nello studio.

L'endpoint di efficacia primario era la percentuale di pazienti che raggiungeva una riduzione $\geq 35\%$ del volume splenico dal basale alla fine del ciclo 6, misurato mediante RMI o TAC.

Per l'endpoint primario, la percentuale di pazienti (intervallo di confidenza al 95%) che ha raggiunto una riduzione $\geq 35\%$ nel volume splenico valutato mediante RMI o TAC con la dose da 400 mg al termine del ciclo 6 era del 22,7% (22/97, IC al 95%: 14,8%, 32,3%).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Inrebic in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della mielofibrosi (MF) (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Fedratinib somministrato a una dose di 300-500 mg una volta al giorno (0,75-1,25 volte la dose raccomandata di 400 mg) determina un aumento proporzionale alla dose della media geometrica della C_{max} di fedratinib e dell'area sotto la curva di concentrazione plasmatica-tempo nel corso dell'intervallo di somministrazione (AUC_{tau}). I livelli medi allo stato stazionario vengono raggiunti entro 15 giorni di somministrazione giornaliera. I rapporti di accumulo medi sono simili in pazienti adulti affetti da MF primaria, MF post-PV o MF post-ET e variano da 3 a 4 volte.

Alla dose di 400 mg una volta al giorno, la media geometrica (coefficiente di variazione, %CV) della concentrazione massima allo stato stazionario ($C_{max,ss}$) di fedratinib è di 1.804 ng/mL (49%) e l' $AUC_{tau,ss}$ è di 26.870 ng.ora/mL (43%) nei pazienti con mielofibrosi.

Dopo somministrazione orale di una dose da 400 mg una volta al giorno, fedratinib viene rapidamente assorbito, raggiungendo la C_{max} allo stato stazionario in 3 ore (intervallo: 2-4 ore). Sulla base di uno studio sull'equilibrio di massa nell'uomo, si stima che l'assorbimento orale di fedratinib sia di circa il 63-77%.

Un pasto ipocalorico e povero di grassi (per un totale di 162 calorie: 6% da grassi, 78% da carboidrati e 16% da proteine) o un pasto ipercalorico e ricco di grassi (per un totale 815 calorie: 52% da grassi, 33% da carboidrati e 15% da proteine) determina un aumento dell' AUC_{inf} fino al 24% e della C_{max} fino al 14% di una dose singola di fedratinib da 500 mg. Pertanto, fedratinib può essere assunto con o senza cibo poiché non è stato osservato alcun effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di fedratinib con il cibo. La somministrazione con un pasto ricco di grassi può ridurre l'incidenza di nausea e vomito e, pertanto, si raccomanda di assumere fedratinib con del cibo.

Distribuzione

Il volume medio apparente di distribuzione di fedratinib allo stato stazionario è di 1.770 L nei pazienti con mielofibrosi a una dose giornaliera di 400 mg, suggerendo un'ampia distribuzione nei tessuti. Il legame di fedratinib con le proteine plasmatiche umane è di circa il 95%, soprattutto per l' $\alpha 1$ -glicoproteina acida.

Biotrasformazione

Fedratinib è metabolizzato da vari CYP *in vitro*, con il contributo predominante proveniente dal CYP3A4 e un contributo minore dal CYP2C19 e dalle FMO.

Fedratinib è risultato essere il composto predominante (circa l'80% della radioattività plasmatica) nella circolazione sistemica dopo la somministrazione orale di fedratinib radiomarcato. Nessuno dei metaboliti contribuisce per più del 10% all'esposizione totale correlata alla sostanza madre nel plasma.

Eliminazione

Dopo una singola dose orale di fedratinib radiomarcato, l'eliminazione avveniva principalmente attraverso il metabolismo, con il 77% circa della radioattività escreta nelle feci e solo il 5% circa escreta nelle urine. La sostanza madre inalterata era il principale componente *negli escreti*, rappresentando in media circa il 23% e il 3% della dose nelle feci e nelle urine, rispettivamente.

La farmacocinetica di fedratinib è caratterizzata da una eliminazione bifasica, con un'emivita effettiva di 41 ore, un'emivita terminale di circa 114 ore e una clearance apparente (CL/F) (%CV) di 13 L/ora (51%) nei pazienti con mielofibrosi.

Popolazioni speciali

Età, peso corporeo, sesso ed etnia

In un'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati cumulativi di 452 pazienti, non è stato riscontrato alcun effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di fedratinib in relazione a età (l'analisi comprendeva 170 pazienti di età 65-74 anni, 54 di età 75-84 anni e 4 di età pari o superiore a 85 anni), peso corporeo (da 40 a 135 kg), sesso (l'analisi comprendeva 249 soggetti di sesso maschile e 203 soggetti di sesso femminile) ed etnia (l'analisi comprendeva 399 soggetti di etnia bianca, 7 di etnia nera, 44 asiatici e 2 altro).

Compromissione renale

Dopo una singola dose di fedratinib da 300 mg, l' AUC_{inf} di fedratinib è aumentata di 1,5 volte nei soggetti con compromissione renale moderata (CLcr da 30 mL/min a 59 mL/min secondo C-G) e 1,9 volte nei soggetti con compromissione renale grave (CLcr da 15 mL/min a 29 mL/min secondo C-G), rispetto a quella dei soggetti con funzionalità renale normale (CLcr \geq 90 mL/min secondo C-G).

In un'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati cumulativi di 452 pazienti, non è stato riscontrato alcun effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di fedratinib in relazione alla compromissione renale lieve (definita come CLcr \geq 60 e $<$ 90 mL/min).

Compromissione epatica

La sicurezza e la farmacocinetica di una singola dose di fedratinib da 300 mg sono state valutate in uno studio su soggetti con funzionalità epatica normale e lieve compromissione epatica (classe Child-Pugh A). Nei soggetti con compromissione epatica lieve non è stato osservato alcun effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di fedratinib rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale.

In un'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati cumulativi di 452 pazienti, non è stato riscontrato alcun effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di fedratinib in relazione alla compromissione epatica lieve (definita come livelli di bilirubina totale \leq LSN e AST $>$ LSN o bilirubina totale 1-1,5 x LSN e qualsiasi aumento dell'AST; n = 115) o moderata (definita come livelli di bilirubina totale $>$ 1,5-3 x LSN e qualsiasi valore di AST; n = 17).

La farmacocinetica di fedratinib non è stata valutata in pazienti con compromissione epatica grave (classe Child-Pugh C; vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Fedratinib è stato valutato in studi di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità riproduttiva e in uno studio di cancerogenicità. Fedratinib non è risultato genotossico né cancerogeno nel modello di topo transgenico Tg.rasH2 di 6 mesi. Studi preclinici hanno dimostrato

che a dosi clinicamente rilevanti, fedratinib non inibisce il trasporto della tiamina nel tratto gastrointestinale o nel cervello (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

In studi di tossicità a dosi ripetute fino a 9 mesi di durata, condotti su topi, ratti e cani, le principali tossicità osservate includevano ipoplasia del midollo osseo; ipertrofia, necrosi e proliferazione del dotto biliare; atrofia/deplezione linfoide; degenerazione/necrosi dei tubuli renali; infiammazione del tratto gastrointestinale; degenerazione/necrosi dei muscoli scheletrici e cardiaci; infiltrazione istiocitica del polmone; ed evidenza di immunosoppressione, inclusi polmonite e/o ascessi. Le esposizioni plasmatiche massime raggiunte negli studi di tossicità a dosi ripetute erano associate a tossicità significativa, inclusa la mortalità, ed erano al di sotto delle esposizioni plasmatiche tollerate nei pazienti alla dose massima raccomandata di 400 mg, suggerendo che gli esseri umani sono meno sensibili alle tossicità di fedratinib rispetto a specie precliniche. Nelle specie impiegate negli studi tossicologici non sono state raggiunte esposizioni clinicamente rilevanti; pertanto, il valore di questi studi riguardo alla produzione di dati sulla sicurezza clinicamente rilevanti su fedratinib è limitato.

Fertilità e sviluppo embrionale iniziale

Fedratinib non ha avuto alcun effetto sui parametri del ciclo estrale, sulle prestazioni di accoppiamento, sulla fertilità, sul tasso di gravidanza o sui parametri riproduttivi in femmine o maschi di ratto. L'esposizione (AUC) era di circa 0,10-0,13 volte l'esposizione clinica alla dose raccomandata di 400 mg una volta al giorno. In uno studio di tossicità a dosi ripetute, a esposizioni all'incirca equivalenti all'esposizione clinica nell'uomo, fedratinib ha causato aspermia, oligospermia e degenerazione dei tubuli seminiferi in esemplari maschi di cane (vedere paragrafo 4.6).

Sviluppo embrio-fetale

Fedratinib somministrato a femmine di ratto gravide durante l'organogenesi (giorni di gestazione da 6 a 17) era associato a effetti embrio-fetali avversi tra cui perdita post-impianto, riduzione del peso corporeo fetale e alterazioni scheletriche. Questi effetti si sono verificati nei ratti a esposizioni pari a circa 0,1 volte l'esposizione clinica alla dose giornaliera raccomandata per l'uomo di 400 mg/giorno. Nei conigli, fedratinib non ha avuto effetti tossici sullo sviluppo al livello di dose massimo testato (esposizione pari a circa 0,08 volte l'esposizione clinica alla dose giornaliera raccomandata per l'uomo).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Cellulosa microcristallina silicizzata (contiene cellulosa microcristallina [E460] e silice colloidale anidra [E551]).

Sodio stearil fumarato

Involucro della capsula

Gelatina (E441)

Titanio diossido (E171)

Ferro ossido rosso (E172)

Inchiostro di stampa

Gommalacca (E904)

Titanio diossido (E171)

Propilene glicole (E1520)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo in polipropilene a prova di bambino e sigillo a induzione termica.

Ogni flacone contiene 120 capsule rigide ed è imballato in un astuccio di cartone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere restituiti al farmacista per essere smaltiti in modo sicuro in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1514/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 febbraio 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Celgene Distribuzione B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).