



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-18256033-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2024-18256033-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., solicita la aprobación de nuevo proyecto de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada INREBIC / FEDRATINIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA, FEDRATINIB 100 mg; aprobado por Certificado N° 59.672.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma BRISTOL MYERS SQUIBB ARGENTINA S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada INREBIC / FEDRATINIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULA DURA, FEDRATINIB 100 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento: IF-2024-26927205-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.672, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°.- Regístrese, notifíquese al interesado de la presente disposición, conjuntamente con el proyecto de prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-18256033-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.03.22 11:47:21 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2024.03.22 11:47:23 -03:00

Prospecto

INREBIC®

FEDRATINIB 100 mg

Cápsulas duras

Administración Oral

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada cápsula dura contiene:

<i>Fedratinib (como diclorhidrato monohidrato) *</i>	117.30 mg
Celulosa microcristalina silicificada	178.45 mg
Estearil fumarato sódico	3.00 mg
Gelatina	94,39 mg
Óxido de hierro rojo	1,13 mg
Dióxido de titanio	0,47 mg

*Equivalente a Fedratinib base: 100.00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Fármacos antineoplásicos, inhibidores de la proteína cinasa. Código ATC: L01EJ02

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Inrebic está indicado para el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con mielofibrosis primaria, mielofibrosis posterior a policitemia vera o mielofibrosis posterior a trombocitemia esencial que no han recibido inhibidores de la cinasa asociada a Janus (JAK) previamente o han recibido tratamiento con ruxolitinib.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Los pacientes que están en tratamiento con ruxolitinib, antes de iniciar el tratamiento con Inrebic deben reducir gradualmente y suspender ruxolitinib de acuerdo con la ficha técnica de ruxolitinib.

Es necesario obtener pruebas basales de los niveles de tiamina (vitamina B1), hemograma completo, panel hepático, amilasa/lipasa, nitrógeno ureico en sangre (BUN) y creatinina antes de iniciar el tratamiento con Inrebic, periódicamente durante el tratamiento y cuando esté indicado clínicamente. El tratamiento con Inrebic no se debe iniciar en pacientes con deficiencia de tiamina, hasta que se hayan corregido los niveles de tiamina. No se recomienda iniciar el tratamiento con Inrebic en pacientes con un recuento de plaquetas basal inferior a $50 \times 10^9/L$.

un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) inferior a $1,0 \times 10^9/l$.

Se recomienda utilizar antieméticos profilácticos según la práctica local durante las primeras 8 semanas de tratamiento y continuarlos después cuando esté indicado clínicamente. La administración de Inrebic con una comida con un alto contenido en grasas puede reducir la incidencia de náuseas y vómitos.

La dosis recomendada de Inrebic es de 400 mg una vez al día.

El tratamiento puede continuar mientras los pacientes obtengan beneficio clínico. Se debe considerar modificar la dosis en caso de toxicidad hematológica y no hematológica (tabla 1). Inrebic se debe suspender en los pacientes que no puedan tolerar una dosis de 200 mg al día.

Si se omite una dosis, la siguiente dosis se debe tomar el día siguiente. No se deben tomar cápsulas adicionales para compensar la dosis olvidada.

Modificaciones de la dosis

Las modificaciones de la dosis para tratar la toxicidad hematológica, la toxicidad no hematológica y la encefalopatía de Wernicke (EW) se muestran en la tabla 1.

Tratamiento de la dosis de los niveles de tiamina

Antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo, es necesario reponer los niveles de tiamina cuando estén bajos. Durante el tratamiento, los niveles de tiamina se deben evaluar periódicamente (p. ej., mensualmente durante los 3 primeros meses y cada 3 meses en adelante) y cuando esté indicado clínicamente.

Modificaciones de la dosis con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4

Si no es posible evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4, la dosis de Inrebic se debe reducir a 200 mg. Es necesario realizar un control cuidadoso (p. ej., al menos cada semana) de la seguridad de los pacientes.

En los casos en que se suspenda la coadministración con un inhibidor potente del CYP3A4, la dosis de Inrebic se debe aumentar a 300 mg una vez al día durante las primeras dos semanas después de la suspensión del inhibidor del CYP3A4 y, a continuación, 400 mg una vez al día, según la tolerancia. Se deberán realizar otros ajustes adicionales cuando sea necesario, en función del control de la seguridad y eficacia de Inrebic.

Nuevo incremento de la dosis

Si la reacción adversa debida a Inrebic que llevó a reducir la dosis se controla con un tratamiento eficaz y la toxicidad se resuelve durante al menos 28 días, es posible aumentar el nivel de dosis a un nivel de dosis superior cada mes hasta el nivel de dosis original. No se recomienda volver a incrementar la dosis si la reducción se debió a toxicidad no hematológica de Grado 4, elevación de la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) o bilirrubina total de Grado ≥ 3 o recurrencia de toxicidad hematológica de Grado 4.

Tabla 1: Reducciones de la dosis por toxicidad hematológica y no hematológica surgida durante el tratamiento y para el tratamiento de la encefalopatía de Wernicke

Toxicidad hematológica	Reducción de la dosis
Trombocitopenia de Grado 3 con hemorragia activa (recuento de plaquetas $<50 \times 10^9/l$) o trombocitopenia de Grado 4 (recuento de plaquetas $<25 \times 10^9/l$)	Interrumpir la dosis de Inrebic hasta la resolución a Grado ≤ 2 (recuento de plaquetas $<75 \times 10^9/l$) o al valor basal. Reiniciar la dosis a 100 mg diarios por debajo de la última dosis administrada.
Neutropenia de Grado 4 (recuento absoluto de neutrófilos [RAN]: $<0,5 \times 10^9/l$)	Interrumpir la dosis de Inrebic hasta la resolución a Grado ≤ 2 (RAN $<1,5 \times 10^9/l$) o al valor basal. Reiniciar la dosis a 100 mg diarios por debajo de la última dosis administrada. Pueden usarse factores de crecimiento de granulocitos a criterio del médico (ver las secciones 4.4 y 4.5).
Anemia de Grado 3 y superior, transfusión indicada (nivel de hemoglobina $<8,0$ g/dl)	Interrumpir la dosis de Inrebic hasta la resolución a Grado ≤ 2 (nivel de hemoglobina $<10,0$ g/dl) o al valor basal. Reiniciar la dosis a 100 mg diarios por debajo de la última dosis administrada.
Recurrencia de toxicidad hematológica de Grado 4	Suspender Inrebic a criterio del médico.
Toxicidad no hematológica	Reducción de la dosis
Náuseas, vómitos o diarrea de Grado ≥ 3 que no responden a las medidas sintomáticas en el plazo de 48 horas	Interrumpir la dosis de Inrebic hasta la resolución a Grado ≤ 1 o al valor basal. Reiniciar la dosis a 100 mg diarios por debajo de la última dosis administrada.
ALT/AST de Grado ≥ 3 (de $>5,0$ a $20,0 \times$ límite superior de la normalidad [LSN]) o bilirrubina (de $>3,0$ a $10,0$ LSN)	Interrumpir la dosis de Inrebic hasta la resolución a Grado ≤ 1 (AST/ALT ($>LSN-3,0 \times$ LSN) o bilirrubina ($>LSN-1,5 \times$ LSN)) o al valor basal. Reiniciar la dosis a 100 mg diarios por debajo de la última dosis administrada. Vigilar la ALT, AST y bilirrubina (total y directa) cada 2 semanas durante al menos 3 meses después de la reducción de la dosis. En caso de recurrencia de una elevación de Grado 3 o superior, suspender el tratamiento con Inrebic.
Amilasa/lipasa de Grado ≥ 3 (de $>2,0$ a $5,0 \times$ LSN)	Interrumpir la dosis de Inrebic hasta la resolución a Grado 1 ($>LSN-1,5 \times$ LSN) o al valor basal. Reiniciar la dosis a 100 mg diarios por debajo de la última dosis administrada. Vigilar la amilasa/lipasa cada 2 semanas durante al menos 3 meses después de la reducción de la dosis. En caso de recurrencia de una elevación de Grado 3 o superior, suspender el tratamiento con Inrebic.
Otra toxicidad no hematológica de Grado ≥ 3	Interrumpir la dosis de Inrebic hasta la resolución a Grado ≤ 1 o al valor basal. Reiniciar la dosis a 100 mg diarios por debajo de la última dosis administrada.

Tratamiento de los niveles de tiamina y la encefalopatía de Wernicke	Reducción de la dosis
Para los niveles de tiamina inferiores al intervalo normal (de 74 a 222 nmol/l)* pero ≥ 30 nmol/l sin signos o síntomas de EW	Interrumpir el tratamiento con Inrebic. Administrar 100 mg de tiamina oral todos los días hasta que los niveles de tiamina vuelvan al intervalo normal*. Considerar el reinicio del tratamiento con Inrebic cuando los niveles de tiamina se sitúen dentro del intervalo normal*.
Para niveles de tiamina < 30 nmol/l sin signos o síntomas de EW	Interrumpir el tratamiento con Inrebic. Iniciar un tratamiento con tiamina parenteral a dosis terapéuticas hasta que los niveles de tiamina vuelvan al intervalo normal*. Considerar el reinicio del tratamiento con Inrebic cuando los niveles de tiamina se sitúen dentro del intervalo normal*.
En caso de signos o síntomas de EW, independientemente de los niveles de tiamina	Suspender el tratamiento con Inrebic y administrar de manera inmediata tiamina parenteral a dosis terapéuticas.

*El intervalo normal de tiamina puede variar dependiendo de los métodos utilizados por el laboratorio.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina [AcCr] de 15 ml/min a 29 ml/min según Cockcroft-Gault [C-G]), la dosis se debe reducir a 200 mg. No se recomienda modificar la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (AcCr de 30 ml/min a 89 ml/min según C-G). Dado el posible aumento de la exposición, los pacientes con insuficiencia renal moderada preexistente pueden necesitar controles de la seguridad al menos cada semana y, en caso necesario, modificaciones de la dosis basadas en las reacciones adversas.

Insuficiencia hepática

No se ha evaluado la farmacocinética de Inrebic en pacientes con insuficiencia hepática grave. Debe evitarse el uso de Inrebic en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh o bilirrubina total > 3 veces el LSN y cualquier aumento de la AST). No es necesario modificar la dosis inicial en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (> 65 años de edad).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Inrebic en niños o adolescentes de hasta 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Inrebic es para administración por vía oral.

Las cápsulas no se deben abrir, romper ni masticar. Deben tragarse enteras, preferiblemente con agua, y se pueden tomar con o sin alimentos. La administración con una comida con un alto contenido en grasas puede reducir la incidencia de náuseas y vómitos; por lo tanto, se recomienda la toma con alimentos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Embarazo.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Encefalopatía, incluida la encefalopatía de Wernicke

Se han notificado casos de encefalopatía grave y mortal, entre ellos de encefalopatía de Wernicke, en pacientes que tomaban Inrebic. La encefalopatía de Wernicke es una emergencia neurológica provocada por la deficiencia de tiamina (vitamina B1). Los signos y síntomas de encefalopatía de Wernicke pueden ser ataxia, alteraciones del estado mental y oftalmoplejía (p. ej., nistagmo, diplopia). Toda alteración del estado mental, confusión o deterioro de la memoria debe hacer sospechar la presencia de una posible encefalopatía, como puede ser la encefalopatía de Wernicke, y dar lugar a una evaluación completa que incluya una exploración neurológica, la evaluación de los niveles de tiamina y pruebas de imagen.

Es necesario evaluar los niveles de tiamina y el estado nutricional de los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Inrebic, de manera periódica durante el tratamiento (p. ej., mensualmente durante los primeros 3 meses y cada 3 meses en adelante) y cuando esté indicado clínicamente. No se debe iniciar el tratamiento con Inrebic en pacientes con deficiencia de tiamina. Antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo, se deben reponer los niveles de tiamina cuando estén bajos. En caso de sospecha de encefalopatía, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Inrebic e iniciar un tratamiento con tiamina parenteral a la vez que se evalúan todas las causas posibles. Debe hacerse un seguimiento de los pacientes hasta que los síntomas se hayan resuelto o hayan mejorado y se hayan normalizado los niveles de tiamina.

Anemia, trombocitopenia y neutropenia

El tratamiento con Inrebic puede causar anemia, trombocitopenia y neutropenia. Deben obtenerse hemogramas completos en el momento basal, de manera periódica durante el tratamiento y cuando esté indicado clínicamente (ver las secciones 4.2 y 4.8). No se ha estudiado Inrebic en pacientes con un recuento de plaquetas basal $<50 \times 10^9/l$ y un RAN $<1,0 \times 10^9/l$.

Anemia

Por lo general, la anemia se da durante los primeros 3 meses de tratamiento. Los pacientes con un nivel de hemoglobina inferior a 10,0 g/dl en el inicio del tratamiento son más propensos a experimentar anemia de Grado 3 o superior durante el tratamiento y deben ser objeto de un control cuidadoso (p. ej., una vez por semana durante el primer mes hasta que mejoren los niveles de hemoglobina). Los pacientes que experimenten anemia pueden necesitar transfusiones de sangre. Hay que considerar una reducción de la dosis en los pacientes que experimenten anemia, especialmente en quienes necesiten transfusiones de eritrocitos.

Trombocitopenia

Por lo general, la trombocitopenia se da durante los primeros 3 meses de tratamiento. Los pacientes con recuento de plaquetas bajo ($<100 \times 10^9/l$) al inicio del tratamiento tienen más probabilidades de experimentar trombocitopenia de Grado 3 o superior durante el tratamiento y deben ser objeto de un control cuidadoso (p. ej., una vez por semana durante el primer mes hasta que mejore el recuento de plaquetas). En líneas generales, la trombocitopenia es reversible y normalmente se maneja con un tratamiento sintomático como interrupciones de la dosis, reducción de la dosis y/o transfusiones de plaquetas en caso necesario. Los pacientes deben ser conscientes del elevado riesgo de hemorragia asociado a la trombocitopenia.

IF-2024-18902553-APN-DGA#ANMAT

Neutropenia

Por lo general, la neutropenia fue reversible y se manejó con una interrupción temporal de Inrebic.

Acontecimientos gastrointestinales

Las náuseas, vómitos y diarrea son algunas de las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con Inrebic. La mayoría de las reacciones adversas son de Grado 1 o 2 y se suelen dar en las primeras 2 semanas de tratamiento. Se debe considerar la posibilidad de administrar un tratamiento adecuado con antieméticos profilácticos (p. ej., antagonistas de los receptores de la 5-HT3) durante el tratamiento con Inrebic. La diarrea se debe tratar inmediatamente con antidiarreicos en la primera aparición de los síntomas. En los casos de náuseas, vómitos o diarrea de Grado 3 o superior que no respondan a las medidas sintomáticas en el plazo de 48 horas, es necesario interrumpir la dosis de Inrebic hasta la resolución a Grado 1 o inferior o al estado basal. La dosis debe reiniciarse a 100 mg diarios menos que la última dosis administrada. Los niveles de tiamina se deben controlar y reponer en caso necesario.

Toxicidad hepática

Se han notificado elevaciones de los niveles de ALT y AST con el tratamiento con Inrebic, así como un caso de insuficiencia hepática. Es necesario controlar la función hepática de los pacientes en el momento basal, al menos una vez al mes durante los primeros 3 meses, de manera periódica durante el tratamiento y cuando esté indicado clínicamente. Después de la observación de toxicidad, hay que realizar controles a los pacientes al menos cada 2 semanas hasta la resolución. Por lo general, las elevaciones de la ALT y la AST fueron reversibles con modificaciones de la dosis o la suspensión permanente del tratamiento.

Niveles elevados de amilasa/lipasa

Se han notificado elevaciones de la amilasa y/o la lipasa con el tratamiento con Inrebic, así como un caso de pancreatitis. Es necesario controlar la amilasa y lipasa de los pacientes en el momento basal, al menos una vez al mes durante los primeros 3 meses, de manera periódica durante el tratamiento y cuando esté indicado clínicamente. Después de la observación de toxicidad, hay que realizar controles a los pacientes al menos cada 2 semanas hasta la resolución. En caso de amilasa y/o lipasa de Grado 3 o superior, se recomienda modificar la dosis.

Niveles elevados de creatinina

Se han notificado elevaciones de la creatinina con el tratamiento con Inrebic (ver sección 4.8). Es necesario controlar los niveles de creatinina de los pacientes en el momento basal, al menos una vez al mes durante los primeros 3 meses, de manera periódica durante el tratamiento y cuando esté indicado clínicamente. En caso de insuficiencia renal grave (AcCr de 15 ml/min a 29 ml/min según C-G), se recomienda modificar la dosis.

Interacciones

La administración concomitante de Inrebic con inhibidores potentes del CYP3A4 aumenta la exposición a Inrebic. Una mayor exposición a Inrebic puede aumentar el riesgo de reacciones adversas. En lugar de inhibidores potentes del CYP3A4, se debe considerar el uso de tratamientos alternativos que no provoquen una inhibición fuerte de la actividad del CYP3A4. Si no es posible reemplazar los inhibidores potentes del CYP3A4, es necesario reducir la dosis de Inrebic cuando se administra con inhibidores potentes del CYP3A4, (p. ej., ketoconazol, ritonavir). Es necesario realizar un control cuidadoso (p. ej., al menos cada semana) de la seguridad de los pacientes. La coadministración prolongada de un inhibidor

moderado del CYP3A4 puede requerir un control cuidadoso de la seguridad y, si es necesario, modificaciones de la dosis en función de las reacciones adversas.

Los fármacos que inhiben el CYP3A4 y el CYP2C19 al mismo tiempo (p. ej., fluconazol, flvoxamina) o la combinación de inhibidores de CYP3A4 y CYP2C19 pueden aumentar la exposición a Inrebic. Los pacientes que tomen inhibidores dobles de CYP3A4 y CYP2C19 en forma concomitante pueden requerir un monitoreo de seguridad más intensivo y, si es necesario, modificaciones de la dosis de Inrebic en función de las reacciones adversas.

Los fármacos que provocan una inducción potente o moderada del CYP3A4 (p. ej., fenitoína, rifampicina, efavirenz) pueden disminuir la exposición a Inrebic y deben evitarse en los pacientes que reciben Inrebic.

Si Inrebic se debe coadministrar con un sustrato de CYP3A4 (p. ej., midazolam, simvastatina), CYP2C19 (p. ej., omeprazol, S-mefenitoína) o CYP2D6 (p. ej., metoprolol, dextrometorfano), se deben efectuar modificaciones de la dosis de los medicamentos coadministrados cuando sea necesario, con un control cuidadoso de la seguridad y la eficacia.

Si Inrebic se debe coadministrar con fármacos que son excretados renalmente a través del transportador de cationes orgánicos (OCT)2 y de la proteína de extrusión de multifármacos y toxinas (MATE)1/2-K (p. ej., metformina), se debe tener precaución y se deben efectuar modificaciones de la dosis cuando sea necesario.

No se ha estudiado el uso concomitante de factores de crecimiento hematopoyético con Inrebic. No se conoce la seguridad y la eficacia de estas coadministraciones.

Eventos cardíacos adversos mayores (ECAM)

En un gran estudio aleatorizado con control activo de tofacitinib (otro inhibidor de JAK) en pacientes con artritis reumatoidea de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una tasa más alta de eventos adversos cardiovasculares mayores (ECAM), definidos como muerte cardiovascular, infarto de miocardio (MI) no mortal y accidente cerebrovascular no mortal con tofacitinib en comparación con los inhibidores del FNT.

Se han informado eventos de ECAM en pacientes que recibieron Inrebic. Antes de iniciar o continuar la terapia con Inrebic, se deben considerar los beneficios y riesgos para el paciente individual, particularmente en pacientes de 65 años de edad o mayores, pacientes que fuman actualmente o han fumado durante mucho tiempo, y pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular.

Trombosis

En un gran estudio aleatorizado con control activo de tofacitinib (otro inhibidor de JAK) en pacientes con artritis reumatoidea de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor tasa dependiente de la dosis de eventos tromboembólicos venosos (ETV), incluida trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) con tofacitinib en comparación con los inhibidores del FNT.

Se han informado eventos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes que recibieron Inrebic. Antes de iniciar o continuar la terapia con Inrebic, se deben considerar los beneficios y riesgos para el paciente individual, particularmente en pacientes con factores cardiovasculares.

En pacientes con factores de riesgo conocidos de ETV distintos de factores de riesgo cardiovasculares o de neoplasias malignas, Inrebic debe usarse con precaución. Los factores

de riesgo de ETV distintos de factores de riesgo cardiovasculares o de neoplasias malignas incluyen ETV anterior, pacientes sometidos a cirugía mayor, inmovilización, uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia de reemplazo hormonal, y trastorno de la coagulación hereditario.

Los pacientes deben ser reevaluados periódicamente durante el tratamiento con Inrebic para determinar los cambios en el riesgo de ETV.

Evalúe de inmediato a los pacientes con signos y síntomas de ETV y suspenda Inrebic en pacientes con sospecha de ETV, independientemente de la dosis.

Neoplasias malignas secundarias

En un gran estudio aleatorizado con control activo de tofacitinib (otro inhibidor de JAK) en pacientes con artritis reumatoidea de 50 años o más con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor tasa de neoplasias malignas, en particular cáncer de pulmón, linfoma y cáncer de piel no melanómico (NMSC) con tofacitinib en comparación con los inhibidores del FNT.

Se han notificado casos de linfoma y otras neoplasias malignas en pacientes que recibieron inhibidores de JAK, incluido Inrebic. Antes de iniciar o continuar la terapia con Inrebic, se deben considerar los beneficios y riesgos para el paciente individual, particularmente en pacientes de 65 años de edad o más y en pacientes que fuman actualmente o han fumado durante mucho tiempo.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La experiencia en el grupo de edad de 75 años y más es limitada. En los estudios clínicos, el 13,8 % (28/203) de los pacientes tratados con Inrebic tenían 75 años de edad o más y las reacciones adversas graves y causantes de la suspensión del tratamiento fueron más frecuentes.

Excipientes

Las cápsulas contienen menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Efectos de otros medicamentos en fedratinib

Fedratinib se metaboliza mediante múltiples CYPs in vitro, con una contribución predominante del CYP3A4 y una menor aportación del CYP2C19, y monooxigenasas que contienen flavina (FMOs).

Inhibidores potentes y moderados del CYP3A4

La coadministración de ketoconazol (inhibidor potente del CYP3A4: 200 mg dos veces al día) con una dosis única de fedratinib (300 mg) aumentó el área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo desde el momento cero hasta el infinito (AUC_{inf}) de fedratinib aproximadamente 3 veces.

Con base en las simulaciones farmacocinéticas basadas en la fisiología (FCB5), se prevé que la coadministración de inhibidores moderados del CYP3A4, eritromicina (500 mg tres veces

al día) o diltiazem (120 mg dos veces al día) con fedratinib 400 mg una vez al día aumente el AUC de fedratinib en equilibrio dinámico en 1,2 y 1,1 veces, respectivamente. No se pueden descartar reacciones adversas tras la coadministración prolongada de un inhibidor moderado del CYP3A4.

Inhibición simultánea del CYP3A4 y el CYP2C19

La coadministración de fluconazol (un inhibidor doble de CYP3A4 y CYP2C19, 200 mg una vez por día) con una dosis única de fedratinib (100 mg) aumentó el AUC_{inf} de fedratinib en 1.7 veces.

Sobre la base de las simulaciones de PBPK, se prevé que la coadministración de fluconazol (200 mg una vez por día) con fedratinib 400 mg una vez por día aumente el AUC de fedratinib en estado estacionario en 1.5 veces.

Debido al potencial aumento en la exposición a fedratinib, los pacientes que tomen inhibidores dobles de CYP3A4 y CYP2C19 en forma concomitante pueden requerir un monitoreo de seguridad más intensivo y, si es necesario, modificaciones de la dosis de Inrebic en función de las reacciones adversas.

Inductores potentes y moderados del CYP3A4

La coadministración de rifampicina (inductor potente del CYP3A4: 600 mg una vez al día) o efavirenz (inductor moderado del CYP3A4: 600 mg una vez al día) con una única dosis de fedratinib (500 mg) disminuye el AUC_{inf} de fedratinib aproximadamente en un 80 % o un 50 %, respectivamente.

Inhibidores de la bomba de protones

La coadministración de pantoprazol (inhibidor de la bomba de protones: 40 mg al día) con una dosis única de fedratinib (500 mg) aumentó el AUC_{inf} de fedratinib en un grado clínicamente insignificante (por 1,15). Por lo tanto, no se prevé que un aumento del pH gástrico tenga un impacto clínicamente significativo en la exposición a fedratinib y no se necesita ningún ajuste de dosis para la administración concomitante de fedratinib con fármacos que aumentan el pH gástrico.

Efectos de fedratinib en otros medicamentos

Efectos en enzimas: sustratos del CYP3A4, el CYP2C19 o el CYP2D6

La administración concomitante de fedratinib con el sustrato del CYP3A4 midazolam (2 mg), el sustrato del CYP2C19 omeprazol (20 mg) y el sustrato del CYP2D6 metoprolol (100 mg) multiplica el AUC_{inf} del midazolam, el omeprazol y el metoprolol por 3,8, 2,8 y 1,8 y las concentraciones máximas ($C_{m\acute{a}x}$) por 1,8, 1,1 y 1,6 respectivamente. Por lo tanto, se deben realizar modificaciones de las dosis de medicamentos que son sustratos del CYP3A4, CYP2C19 o CYP2D6 cuando sea necesario y con un estricto control de la seguridad y la eficacia.

Efectos en los transportadores

En estudios in vitro, fedratinib inhibe la glucoproteína-P (gp-P), la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP), MATE1, MATE2-K, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3 y OCT2. La coadministración de una dosis única de fedratinib (600 mg) con una dosis única de digoxina (sustrato de gp-P: 0,25 mg), rosuvastatina (sustrato de OATP1B1/1B3 y 9 sustrato de BCRP: 10 mg), y metformina (sustrato de OCT2 y MATE1/2-K: 1000 mg) no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en el AUC_{inf} de digoxina, rosuvastatina y metformina. El aclaramiento renal de metformina disminuyó en un 36% en presencia de fedratinib. El efecto farmacodinámico hipoglucemiante de metformina en presencia de fedratinib parece reducido, siendo el AUC_{0-3h} de la glucosa un 17% más alto. Se debe tener precaución y se deben efectuar modificaciones de la dosis cuando sea necesario con los fármacos que son excretados renalmente a través de OCT2 y MATE1/2- K.

Factores de crecimiento hematopoyético

IF-2024-18902553-APN-DGA#ANMAT

No se ha estudiado el uso concomitante de factores de crecimiento hematopoyético y fedratinib. Se desconoce si la inhibición de JAK por fedratinib reduce la eficacia de los factores de crecimiento hematopoyético o si los factores de crecimiento hematopoyético afectan a la eficacia de fedratinib.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres con capacidad de gestación/anticoncepción

Es necesario indicar a las mujeres con capacidad de gestación que eviten quedarse embarazadas mientras reciben Inrebic y que deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Inrebic y hasta al menos 1 mes después de la última dosis.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de Inrebic en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción; la exposición en estos estudios fue inferior a la exposición humana a la dosis recomendada. Sobre la base de su mecanismo de acción, Inrebic puede provocar daño fetal. Inrebic pertenece a una clase de fármacos, los inhibidores de la JAK, que en ratas y conejos han demostrado ser causa de mortalidad embrionaria y teratogenicidad a exposiciones clínicamente relevantes. Inrebic está contraindicado durante el embarazo. Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento y durante al menos 1 mes después de la última dosis. Si Inrebic se utiliza durante el embarazo o la paciente se queda embarazada mientras toma este medicamento, es necesario informar a la paciente del posible riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si fedratinib/metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en lactantes.

Las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con Inrebic y hasta al menos 1 mes después de la última dosis de Inrebic.

Fertilidad

No hay datos humanos sobre el efecto de fedratinib en la fertilidad. No hay datos sobre los efectos en la fertilidad en animales a niveles de exposición clínicamente relevantes.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

La influencia de Inrebic sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Los pacientes que experimentan mareos después de tomar Inrebic deben abstenerse de conducir o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

La información de la seguridad global de Inrebic se evaluó en los 608 pacientes que recibieron dosis continuas de Inrebic en los estudios clínicos de fase I, II y III.

Mielofibrosis primaria o secundaria (JAKARTA, JAKARTA2, ARD11936)

En los estudios clínicos de pacientes con mielofibrosis (MF) primaria, mielofibrosis posterior a policitemia vera (MF post-PV) o mielofibrosis posterior a trombocitemia esencial (MF post-

TE) tratados con Inrebic 400 mg (N = 203), que incluían pacientes con exposición previa a ruxolitinib (N = 97; JAKARTA2), la mediana de la exposición se situó en 35,6 semanas (intervalo de 0,7 a 114,6 semanas) y la mediana del número de ciclos (1 ciclo = 28 días) iniciados fue de 9 ciclos.

El 63 % de los 203 pacientes estuvieron expuestos durante 6 meses o más y el 38 %, durante 12 meses o más.

En los 203 pacientes con MF tratados con una dosis de 400 mg de Inrebic en los estudios clínicos, las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes fueron diarrea (67,5 %), náuseas (61,6 %) y vómitos (44,8 %). Las reacciones adversas hematológicas más frecuentes fueron anemia (99,0 %) y trombocitopenia (68,5 %) según los valores analíticos (tabla 2). Las reacciones adversas graves más frecuentes en los pacientes con MF que recibieron 400 mg fueron anemia (2,5 % según los acontecimientos adversos notificados y no los valores analíticos) y diarrea (1,5 %). El 24 % de los pacientes que recibieron 400 mg de Inrebic suspendieron el tratamiento de forma permanente debido a acontecimientos adversos, independientemente de su causalidad.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas en los estudios clínicos durante todo el tratamiento (tabla 2) se dan según la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada clasificación de órganos del sistema, las reacciones adversas aparecen clasificadas por frecuencia, con las reacciones más frecuentes en primer lugar. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2: Todas las reacciones adversas por sistema de clasificación de órganos y término preferido

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Todos los grados frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección urinaria	Muy frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia ^a	Muy frecuentes
	Trombocitopenia ^a	Muy frecuentes
	Neutropenia ^a	Muy frecuentes
	Hemorragia ^b	Muy frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Lipasa elevada ^a	Muy frecuentes
	Amilasa elevada ^a	Muy frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuentes
	Encefalopatía de Wernicke	Frecuentes
	Mareo	Frecuentes
Trastornos vasculares	Hipertensión	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuentes
	Vómitos	Muy frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes
	Estreñimiento	Muy frecuentes
	Dispepsia	Frecuentes

IF-2024-18902599-APN-DGA#ANMAT

Trastornos hepatobiliares	Alanina aminotransferasa elevada ^a	Muy frecuentes
	Aspartato aminotransferasa elevada ^a	Muy frecuentes
Trastornos	Dolor óseo	Frecuentes

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Todos los grados frecuencia
musculoesqueléticos y del tejido	Espasmos musculares	Muy frecuentes
	Dolor en las extremidades	Frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Creatinina en sangre elevada ^a	Muy frecuentes
	Disuria	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga/ Astenia	Muy frecuentes
Exploraciones complementarias	Aumento de peso	Frecuentes

MedDRA = Diccionario médico de actividades reguladoras

SMQ = consulta normalizada MedDRA (grupo de varios términos preferidos de MedDRA que engloban un concepto médico).

^a La frecuencia se basa en el valor analítico.

^b La hemorragia incluye cualquier tipo asociado a trombocitopenia que requiera una intervención clínica. La hemorragia se evalúa utilizando los términos de hemorragia de la SMQ de MedDRA (concepto amplio).

Descripción de algunas reacciones adversas

Encefalopatía, incluida la encefalopatía de Wernicke

Se notificaron casos graves de encefalopatía, incluido un caso de encefalopatía de Wernicke confirmada, en el 1,3 % (8/608) de los pacientes tratados con Inrebic en los estudios clínicos; 7 pacientes estaban tomando Inrebic a 500 mg diarios antes de la aparición de los signos neurológicos y presentaban factores de riesgo como malnutrición, acontecimientos adversos gastrointestinales y otros factores de riesgo que pueden causar deficiencia de tiamina. En un paciente tratado con Inrebic a 400 mg se determinó que presentaba encefalopatía hepática. La mayoría de los acontecimientos se resolvieron con algunos síntomas neurológicos residuales, entre ellos pérdida de memoria, deterioro cognitivo y mareos, con la excepción de un caso mortal (1/608; 0,16 %). Se trató de un paciente con cáncer de cabeza y cuello, metástasis cerebral, dificultad para comer y pérdida de peso que recibió fedratinib a 500 mg en un estudio para otra indicación.

Toxicidad gastrointestinal

Las náuseas, los vómitos y la diarrea son algunas de las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con Inrebic. De los pacientes con MF tratados con 400 mg de Inrebic, experimentaron diarrea el 68 % de los pacientes, náuseas el 62 % de los pacientes y vómitos el 45 % de los pacientes. Sufrieron diarrea, náuseas y vómitos de Grado 3 el 5 %, 0,5 % y 2 % de los pacientes respectivamente. La mediana del tiempo hasta la aparición de náuseas, vómitos, y diarrea de cualquier Grado fue de 2 días, y el 75 % de los casos se produjeron en el plazo de 3 semanas desde el inicio del tratamiento. Se notificaron interrupciones y reducciones de la dosis debido a toxicidad gastrointestinal en el 11 % y 9 % de los pacientes respectivamente. El 4 % de los pacientes suspendieron el tratamiento con 400 mg de Inrebic de forma permanente debido a toxicidad gastrointestinal.

Anemia

De los pacientes con mielofibrosis primaria o secundaria tratados con 400 mg de Inrebic, el 52 % experimentaron anemia de Grado 3. La mediana del tiempo hasta la primera aparición de un acontecimiento de anemia de Grado 3 fue de aproximadamente 60 días, y el 75 % de los casos se produjeron en el plazo de 4 meses desde el inicio del tratamiento. El 58 % de los pacientes tratados con 400 mg de Inrebic recibieron transfusiones de eritrocitos y el 1,5 % de los pacientes suspendieron el tratamiento con 400 mg de Inrebic de forma permanente debido a anemia.

IF-2024-18902553-APN-DGA#ANMAT

Trombocitopenia

De los pacientes con mielofibrosis primaria o secundaria tratados con 400 mg de Inrebic, el 14 % y el 9 % experimentaron trombocitopenia de Grado 3 y de Grado 4 respectivamente. La mediana del tiempo hasta la primera aparición de un acontecimiento de trombocitopenia de Grado 3 o 4 fue de aproximadamente 70 días, y el 75 % de los casos se produjeron en el plazo de 7 meses desde el inicio del tratamiento. El 9 % de los pacientes tratados con 400 mg de Inrebic recibieron transfusiones de plaquetas. El 11 % de los pacientes experimentaron hemorragia (asociada a trombocitopenia) que requirió intervención clínica. El 3 % de los pacientes suspendieron el tratamiento de forma permanente debido a trombocitopenia.

Neutropenia

El 3,5 % de los pacientes experimentaron neutropenia de Grado 4 y el 0,5 % notificaron interrupción de la dosis debido a neutropenia.

Toxicidad hepática

El 52 % y el 59 % de los pacientes tratados con 400 mg de Inrebic experimentaron elevaciones de los niveles de ALT y AST (todos los Grados) respectivamente, el 3 % y el 2 % fue de Grado 3 o 4 respectivamente. La mediana de tiempo hasta la aparición de elevación de la aminotransferasa de cualquier Grado fue de aproximadamente 1 mes, y el 75 % de los casos se produjeron en el plazo de 3 meses desde el inicio del tratamiento.

Niveles elevados de amilasa/lipasa

El 24 % y el 40 % de los pacientes con MF tratados con Inrebic experimentaron elevaciones de la amilasa y/o la lipasa (todos los Grados) respectivamente. La mayoría de estos acontecimientos fueron de Grado 1 o 2, y el 2,5 % y 12 % fueron de Grado 3/4 respectivamente. La mediana de tiempo hasta la aparición de elevación de la amilasa o lipasa de cualquier Grado fue de 16 días, y el 75 % de los casos se produjeron en el plazo de 3 meses desde el inicio del tratamiento. El 1,0 % de los pacientes que recibieron 400 mg de Inrebic suspendieron el tratamiento de forma permanente debido a elevaciones de la amilasa y/o la lipasa.

Niveles elevados de creatinina

El 74 % de los pacientes con MF que tomaron 400 mg de Inrebic experimentaron elevaciones de los niveles de creatinina (todos los Grados). Por lo general, estas elevaciones fueron acontecimientos de Grado 1 o 2 asintomáticos, y en el 3 % de los pacientes se observaron elevaciones de Grado 3. La mediana de tiempo hasta la aparición de elevación de la creatinina de cualquier Grado fue de 27 días, y el 75 % de los casos se produjeron en el plazo de 3 meses desde el inicio del tratamiento. El 1 % y 0,5 % de los pacientes notificaron interrupciones y reducciones de la dosis debido a elevación de la creatinina respectivamente. El 1,5 % de los pacientes tratados con 400 mg de Inrebic suspendieron el tratamiento de forma permanente debido a elevación de la creatinina.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Para mayor información, reporte de evento adverso o cualquier reclamo de calidad relacionado con el producto, sírvase contactar a:

Departamento de Información Médica de Bristol Myers Squibb

Correo electrónico: infomedicalatam@bms.com

Línea Telefónica Gratuita: 0800-666-1179

IF-2024-18902553-APN-DGA#ANMAT

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Fedratinib es un inhibidor de la cinasa con actividad contra la cinasa Janus 2 (JAK2) y la tirosina cinasa 3 similar a FMS (FLT3) de tipo natural y con mutaciones activas. Fedratinib es un inhibidor selectivo de la JAK2 con una mayor actividad inhibitora sobre la JAK2 que sobre los miembros de la familia JAK1, JAK3 y TYK2. Fedratinib redujo la fosforilación mediada por JAK2 de las proteínas transductoras de señal y activadoras de la transcripción (STAT3/5) e inhibió la proliferación de células malignas in vitro e in vivo.

Efectos farmacodinámicos

Fedratinib inhibe la fosforilación de la proteína transductora de señal y activadora de la transcripción (STAT)3 inducida por citocinas en sangre completa de los pacientes con mielofibrosis. La inhibición máxima de la fosforilación de STAT3 provocada por la administración de una dosis única de 300, 400 o 500 mg de fedratinib se dio aproximadamente 2 horas después de la administración de la dosis, y los valores volvieron a ser próximos a los basales a las 24 horas. El día 15 del ciclo 1 después de la administración de 300, 400 o 500 mg de fedratinib diarios se lograron niveles de inhibición similares en estado de equilibrio dinámico FC.

Eficacia clínica y seguridad

Dos estudios clínicos clave (JAKARTA y JAKARTA2) se realizaron en pacientes con mielofibrosis. JAKARTA fue un estudio de fase III aleatorizado y controlado con placebo en pacientes que no habían recibido tratamiento con inhibidores de la JAK previamente. JAKARTA2 fue un estudio de un solo grupo en pacientes que habían recibido tratamiento con ruxolitinib.

JAKARTA: Pacientes con mielofibrosis que no han recibido tratamiento previo con inhibidores de la JAK

JAKARTA fue un estudio de fase III doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en pacientes con mielofibrosis de riesgo intermedio-2 o alto, posterior a policitemia vera o posterior a trombocitemia esencial con esplenomegalia y recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$. Un total de 289 pacientes fueron aleatorizados a recibir Inrebic 500 mg (N = 97), 400 mg (n = 96) o placebo (n = 96) una vez al día durante al menos 24 semanas (6 ciclos de 28 días). Los pacientes con placebo podían cambiar de grupo tras 24 semanas de tratamiento activo. La dosis de 400 mg pareció tolerarse mejor que la de 500 mg, ya que hubo menos pacientes del grupo de 400 mg que notificaron acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento (AAST) de Grado 3 o 4, AAST causantes de reducción o interrupción de la dosis y AAST causantes de la suspensión permanente del tratamiento. El 59 % de los pacientes eran de sexo masculino y la mediana de edad estaba situada en 65 años (intervalo de 27 a 86 años), el 40 % de los pacientes tenía entre 65 y 74 años y el 11 % de los pacientes, al menos 75 años. El 64 % de los pacientes tenían MF primaria, el 26 %, MF posterior a policitemia vera y el 10 %, MF posterior a trombocitemia esencial. El 52 % de los pacientes tenían enfermedad de riesgo intermedio-2 y el 48 %, enfermedad de alto riesgo. La mediana del recuento de hemoglobina en el momento basal era de 10,2 g/dl (intervalo de 4,5 a 17,4 g/dl). La mediana del recuento de plaquetas era de $213,5 \times 10^9/l$ (intervalo de $23,0$ a $1155,0 \times 10^9/l$); el 16,3 % de los pacientes tenían un recuento de plaquetas $< 100 \times 10^9/l$ y el 83,7 % de los pacientes, un recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$. Los pacientes presentaban bazo palpable con una longitud de 15 cm de mediana (intervalo de 4 a 40 cm) en el momento basal y volumen del bazo según la resonancia magnética (RM) o tomografía computarizada (TAC) de 2568,0 ml de mediana (intervalo de 316 a 8244 ml) en el momento basal. (La mediana del volumen del bazo normal es de 215 ml aproximadamente).

IF-2024-18902553-APN-DGA#ANMAT

La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes que lograron ≥ 35 % de reducción respecto al momento basal en el volumen del bazo en la semana 24 (final del ciclo 6) medido mediante RM o TAC confirmado 4 semanas más tarde.

La variable secundaria fue la proporción de pacientes con una reducción ≥ 50 % en la puntuación total de síntomas (PTS) desde el momento basal hasta el final del ciclo 6 medido según el diario modificado del formulario de evaluación de los síntomas de mielofibrosis (Myelofibrosis Symptoms Assessment Form, MFSAF) v2.0.

Los análisis de la reducción del volumen del bazo se presentan en la tabla 3.

Tabla 3: Porcentaje de pacientes que lograron una reducción del volumen del bazo desde el momento basal hasta el final del ciclo 6 en el estudio de fase III, JAKARTA (población por intención de tratar [IT])

Volumen y tamaño del bazo al final del ciclo 6	Inrebic 400 mg N = 96 n	Placebo o N = 96 n
Volumen del bazo		
Número (%) de pacientes con una reducción del volumen del bazo del 35 % o más al final del ciclo 6	45 (46,9)	1 (1,0)
Intervalo de confianza del 95 %	36,9, 56,9	0,0, 3,1
Valor de p	p <0,0001	
Número (%) de pacientes con una reducción del volumen del bazo del 35 % o más al final del ciclo 6 (con prueba de seguimiento 4 semanas después)	35 (36,5)	1 (1,0)
Intervalo de confianza del 95 %	26,8, 46,1	0,0, 3,1
Valor de p	p <0,0001	

La proporción de pacientes que lograron una reducción ≥ 35 % del volumen del bazo respecto al momento basal fue superior en el grupo de Inrebic 400 mg, independientemente de la presencia o ausencia de la mutación JAK^{V617F}.

Según las estimaciones de Kaplan-Meier, la mediana de la duración de la respuesta del bazo fue de 18,2 meses en el grupo de Inrebic 400 mg.

El MFSAF modificado incluía 6 síntomas clave asociados a MF: sudores nocturnos, picor, malestar abdominal, sensación temprana de saciedad, dolor intenso debajo de las costillas del lado izquierdo y dolor óseo o muscular. Los síntomas se midieron en una escala de 0 (ausente) a 10 (el peor imaginable).

El porcentaje de pacientes (intervalo de confianza del 95 %) con una reducción ≥ 50 % en la PTS al final del ciclo 6 fue del 40,4 % (36/89, IC del 95 %: 30,3%; 50,6%) en el grupo de Inrebic 400 mg y del 8,6 % (7/81, IC del 95 %: 2,5 %; 14,8 %) en el grupo de placebo.

JAKARTA2: Pacientes con mielofibrosis que han recibido tratamiento con ruxolitinib

JAKARTA2 fue un estudio multicéntrico, abierto, de un único grupo en pacientes previamente expuestos a ruxolitinib con un diagnóstico de mielofibrosis primaria de riesgo intermedio-1 con síntomas, riesgo intermedio-2 o riesgo alto, mielofibrosis posterior a policitemia vera o mielofibrosis posterior a trombocitemia esencial con esplenomegalia y recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$. Un total de 97 pacientes intensamente pretratados (el 79 % de los pacientes habían recibido ≥ 2 tratamientos previos y el 13 %, ≥ 4 tratamientos previos) fueron inscritos e iniciaron tratamiento con Inrebic 400 mg una vez al día, con un intervalo de 12 horas.

permitido de la dosis hasta un máximo de 600 mg. El 55 % de los pacientes eran de sexo masculino y la mediana de edad estaba situada en 67 años (intervalo de 38 a 83 años), el 46 % de los pacientes tenía entre 65 y 74 años y el 17 % de los pacientes, al menos 75 años. El 55 % de los pacientes tenían MF primaria, el 26 % presentaban MF posterior a policitemia vera y el 19 %, MF posterior a trombocitemia esencial. El 16 % de los pacientes padecían enfermedad de riesgo intermedio-1 con síntomas, el 49 %, enfermedad de riesgo intermedio-2 y el 35 %, enfermedad de alto riesgo. La mediana del recuento de hemoglobina era de 9,8 g/dl (intervalo de 6,8 a 15,3 g/dl) en el momento basal. La mediana del recuento de plaquetas estaba situada en $147,0 \times 10^9/l$ (intervalo de $48,0$ a $929,0 \times 10^9/l$) en el momento basal; el 34,0 % de los pacientes tenían un recuento de plaquetas $<100 \times 10^9/l$ y el 66,0 % de los pacientes, un recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$. Los pacientes presentaban bazo palpable con una longitud de 18 cm de mediana (intervalo de 5 a 36 cm) en el momento basal y volumen del bazo según la resonancia magnética (RM) o tomografía computarizada (TAC) de 2893,5 ml de mediana (intervalo de 737 a 7815 ml) en el momento basal.

La mediana de la duración de la exposición previa a ruxolitinib era de 10,7 meses (intervalo de 0,1 a 62,4 meses). El 71 % de los pacientes habían recibido una dosis de 30 mg o 40 mg diarios de ruxolitinib antes de la entrada en el estudio.

La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes que lograron ≥ 35 % de reducción en el volumen del bazo desde el momento basal hasta el final del ciclo 6 medido mediante RM o TAC.

En cuanto a la variable principal, el porcentaje de pacientes (intervalo de confianza del 95 %) que lograron una reducción ≥ 35 % en el volumen del bazo según RM o TAC a la dosis de 400 mg al final del ciclo 6, se situó en el 22,7 % (22/97, IC del 95 %: 14,8 %; 32,3 %).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Inrebic en todos los grupos de la población pediátrica para el tratamiento de la mielofibrosis (MF) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El uso de fedratinib a una dosis de entre 300 mg y 500 mg una vez al día (de 0,75 a 1,25 veces la dosis recomendada de 400 mg) se traduce en un aumento proporcional a la dosis de la media geométrica de la $C_{m\acute{a}x}$ de fedratinib y el área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo a lo largo del intervalo de administración (AUC_{tau}). Los niveles medios en equilibrio dinámico se alcanzaron en el plazo de 15 días de administración diaria. Los cocientes de acumulación media son similares en los pacientes adultos con MF primaria, MF posterior a PV o MF posterior a ET, que son de 3 a 4 veces mayores.

A la dosis de 400 mg una vez al día, la media geométrica (coeficiente de variación, %CV) la $C_{m\acute{a}x,ed}$ de fedratinib es de 1804 ng/ml (49 %) y el $AUC_{tau,ed}$, de 26870 ng.h/ml (43 %) en los pacientes con mielofibrosis.

Tras la administración oral de 400 mg una vez al día, fedratinib se absorbe rápidamente y alcanza la $C_{m\acute{a}x}$ en equilibrio dinámico en el plazo de 3 horas (intervalo: de 2 a 4 horas). Según un estudio de equilibrio de masas en seres humanos, se estima que la absorción oral de fedratinib será del 63-77 % aproximadamente.

Una comida baja en grasas y calorías (total de 162 calorías: 6 % de grasas, 78 % de hidratos de carbono y 16 % de proteínas) o con un alto contenido en grasas y calorías (total de 815 calorías: 52 % de grasas, 33 % de hidratos de carbono y 15 % de proteínas) incremento el

AUC_{inf} hasta el 24 % y la C_{máx} hasta el 14 % de una dosis única de 500 mg de fedratinib. Por lo tanto, fedratinib se puede tomar con o sin comida, ya que no se ha observado ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de fedratinib con alimentos. La administración con una comida con un alto contenido en grasas puede reducir la incidencia de náuseas y vómitos; por lo tanto, se recomienda tomar fedratinib con alimentos.

Distribución

La media del volumen aparente de distribución de fedratinib en equilibrio dinámico es de 1770 l en pacientes con mielofibrosis a la dosis de 400 mg una vez al día, lo que permite suponer una amplia distribución tisular. La unión de fedratinib a proteínas plasmáticas humanas es del 95 % aproximadamente, sobre todo a la glucoproteína ácida α 1.

Biotransformación

Fedratinib se metaboliza mediante múltiples CYP in vitro, con una contribución predominante del CYP3A4 y una menor aportación del CYP2C19 y las FMO.

Fedratinib fue la entidad predominante (aproximadamente el 80 % de la radioactividad plasmática) en la circulación sistémica tras la administración oral de fedratinib radiomarcado. Ninguno de los metabolitos aporta más del 10 % del total de la exposición relacionada con la sustancia original en el plasma.

Eliminación

Tras una única dosis oral de fedratinib radiomarcado, la eliminación se produjo sobre todo a través del metabolismo, ya que aproximadamente el 77 % de la radiactividad se excretó en las heces y solo en torno al 5 % se excretó en la orina. La sustancia original inalterada fue el componente principal de las excreciones, con una media aproximada del 23 % y el 3 % de la dosis en las heces y la orina respectivamente.

La farmacocinética de fedratinib se caracteriza por una disposición bifásica con una semivida efectiva de 41 horas, una semivida terminal de aproximadamente 114 horas y un aclaramiento aparente (CL/F) (%CV) de 13 l/h (51 %) en los pacientes con mielofibrosis.

Poblaciones especiales

Edad, peso corporal, sexo y raza

En un análisis farmacocinético poblacional de los datos acumulados de 452 pacientes, no se observó ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de fedratinib en relación con la edad (el análisis incluyó 170 pacientes de 65-74 años, 54 de 75-84 años y 4 de +85 años), el peso corporal (de 40 a 135 kg), el sexo (el análisis incluyó 249 hombres y 203 mujeres) y la raza (el análisis incluyó 399 blancos, 7 negros, 44 asiáticos y 2 de otras).

Insuficiencia renal

Tras una dosis única de 300 mg de fedratinib, el AUC_{inf} de fedratinib aumentó en 1,5 veces en los sujetos con insuficiencia renal moderada (AcCr de 30 ml/min a 59 ml/min según C-G) y en 1,9 veces en los sujetos con insuficiencia renal grave (AcCr de 15 ml/min a 29 ml/min según C-G), en comparación con la de los sujetos con función renal normal (AcCr \geq 90 ml/min según C-G).

En un análisis farmacocinético poblacional de los datos acumulados de 452 pacientes, no se observó ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de fedratinib en relación con la insuficiencia renal leve (definida como $60 \leq \text{AcCr} < 90$ ml/min).

Insuficiencia hepática

La seguridad y farmacocinética de una dosis única 300 mg de fedratinib se evaluaron en un estudio en sujetos con función hepática normal e insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh). No se observó ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de fedratinib en los sujetos con insuficiencia hepática leve en comparación con los sujetos con función hepática normal.

En un análisis farmacocinético poblacional de los datos acumulados de 452 pacientes, no se observó ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de fedratinib en relación con la insuficiencia leve (definida como un valor de bilirrubina total \leq LSN y AST $>$ LSN o de bilirrubina total de 1 a 1,5 veces el LSN y cualquier aumento de la AST; n = 115) o moderada (definida como bilirrubina total de $>1,5$ a 3 veces el LSN y cualquier valor de la AST; n = 17).

La farmacocinética de fedratinib no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Datos preclínicos sobre seguridad

Fedratinib se ha evaluado en estudios farmacológicos de seguridad, estudios de toxicidad de dosis repetidas, estudios de genotoxicidad y estudios de toxicidad reproductiva, así como en un estudio de carcinogenicidad. Fedratinib no fue genotóxico ni cancerígeno en el modelo de ratón transgénico Tg.rasH2 de 6 meses. Los estudios preclínicos han puesto de manifiesto que, a dosis clínicamente relevantes, fedratinib no inhibe el transporte de la tiamina en el tubo gastrointestinal ni el cerebro.

En estudios de toxicidad de dosis repetidas de hasta 9 meses de duración en ratones, ratas y perros, las principales reacciones adversas observadas fueron hipoplasia de la médula ósea; hipertrofia, necrosis y proliferación de las vías biliares; atrofia/depleción linfoides; degeneración/necrosis de los túbulos renales; inflamación del tubo gastrointestinal; degeneración/necrosis del músculo esquelético y cardíaco; infiltración histiocítica del pulmón; y evidencias de inmunosupresión como neumonía y/o abscesos. Las exposiciones plasmáticas máximas alcanzadas en los estudios toxicológicos de dosis repetidas estuvieron asociadas a una toxicidad significativa, que incluyó mortalidad, y fueron inferiores a las exposiciones plasmáticas toleradas en los pacientes a la dosis más alta recomendada de 400 mg, lo que permite suponer que los seres humanos son menos sensibles que las especies preclínicas a los efectos adversos de fedratinib. No se alcanzaron exposiciones clínicamente relevantes en las especies utilizadas en los estudios de toxicidad, por lo que estos estudios tienen un valor limitado en cuanto a la generación de datos de seguridad clínicamente relevantes sobre fedratinib.

Fertilidad y desarrollo embrionario inicial

Fedratinib no tuvo ningún efecto en los parámetros de los ciclos estrales, el rendimiento del acoplamiento, la fertilidad, el embarazo o los parámetros reproductivos masculinos o femeninos en ratas. La exposición (AUC) fue aproximadamente de 0,10 a 0,13 veces la exposición clínica a la dosis recomendada de 400 mg una vez al día. En un estudio de toxicidad de dosis repetidas, a exposiciones de aproximadamente equivalentes a la exposición

IF-2024-18902553-APN-DGA#ANMAT

clínica humana, fedratinib provocó aspermia, oligospermia y degeneración de los túbulos seminíferos en perros macho.

Desarrollo embrionario fetal

La administración de fedratinib a ratas durante la organogénesis (de 6 a 17 días de gestación) se asoció a efectos adversos embrionarios, entre ellos pérdida postimplantación, menor peso corporal fetal y variaciones esqueléticas. Estos efectos se produjeron en ratas a aproximadamente 0,1 veces la exposición clínica en el ser humano a la dosis diaria recomendada de 400 mg/día. En conejos, fedratinib no produjo toxicidad para el desarrollo al nivel de dosis más alto probado (exposición aproximadamente 0,08 veces la exposición humana a la dosis diaria recomendada).

SOBREDOSIS

La experiencia con sobredosis de Inrebic es limitada. Durante los estudios clínicos de Inrebic en pacientes con mielofibrosis, las dosis se incrementaron hasta 600 mg al día y hubo 1 sobredosis accidental de 800 mg. En las dosis superiores a 400 mg, la toxicidad gastrointestinal, la fatiga y los mareos, así como la anemia y la trombocitopenia, tuvieron tendencia a darse con más frecuencia. En los datos agrupados de los estudios clínicos, la encefalopatía, incluida la encefalopatía de Wernicke, estuvo asociada a las dosis de 500 mg. En caso de sobredosis, no se debe administrar más Inrebic; es necesario realizar un control clínico a la persona y tomar las medidas sintomáticas que estén indicadas clínicamente.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 30°C.

PRESENTACIÓN

Cada frasco contiene 120 cápsulas duras

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Mantener éste y todos los medicamentos en su envase original y fuera del alcance y la vista de los niños.

IF-2024-18902553-APN-DGA#ANMAT

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234.

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 59.672

Fabricado por: Celgene International Sàrl: Route de Perreux 1, Boudry, Suiza

Importado por: Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L., Av. del Libertador 77 / 101, piso 7°, Vicente López, Pcia. de Buenos Aires. Tel.: 0800-666-1179

Directora Técnica: Adriana P. Pugliarello Calvo - Farmacéutica

Disp. N°

Fecha de la última revisión:

Febrero 2023

IF-2024-18902553-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-18256033- BRISTOL - Prospectos - Certificado N59.672

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.14 09:58:19 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.14 09:58:20 -03:00