

דצמבר 2021

אינרביק, כמוסות
Inrebic, capsules

רופא/ה, רוקח/ת יקר/ה,

חברת בריסטול-מאירס סקוויב (ישראל) מודיעה על עדכונים בעלון לרופא ובעלון לצרכן של התכשיר שבנדון.

התווית התכשיר כפי שאושרו ע"י משרד הבריאות:

INREBIC® is indicated for the treatment of adult patients with intermediate-2 or high-risk primary or secondary (post-polycythemia vera or post-essential thrombocythemia) myelofibrosis (MF).

המרכיב הפעיל: fedratinib 100 mg per capsules

להלן העדכונים המהותיים בעלונים (ללא פירוט שינויים עריכתיים).

תוספת טקסט מסומנת **בקו תחתון אדום**, מחיקת טקסט **בקו אמצעי אדום**, **החמרה מודגשת בצהוב**.

למידע מלא על התרופה יש לעיין בעלון לרופא ובעלון לצרכן כפי שנשלחו למשרד הבריאות.

העלון לרופא והעלון לצרכן נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות וניתן לקבלם מודפס על ידי פנייה לבעל הרישום בריסטול-מאירס סקוויב (ישראל) בע"מ.

בברכה,
יפעת זלינגר בן דוד
רוקחת ממונה
בריסטול-מאירס סקוויב (ישראל)

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

[...]

5.6 Major Adverse Cardiac Events (MACE)

Another Janus Kinase (JAK)-inhibitor has increased the risk of MACE, including cardiovascular death, myocardial infarction, and stroke (compared to those treated with TNF blockers) in patients with rheumatoid arthritis, a condition for which INREBIC is not indicated.

Consider the benefits and risks for the individual patient prior to initiating or continuing therapy with INREBIC, particularly in patients who are current or past smokers and patients with other cardiovascular risk factors. Patients should be informed about the symptoms of serious cardiovascular events and the steps to take if they occur.

5.7 Thrombosis

Another JAK-inhibitor has increased the risk of thrombosis, including deep venous thrombosis, pulmonary embolism, and arterial thrombosis (compared to those treated with TNF blockers) in patients with rheumatoid arthritis, a condition for which INREBIC is not indicated. In patients with MF treated with INREBIC in clinical trials, the rates of thromboembolic events were similar in INREBIC and placebo treated patients.

Patients with symptoms of thrombosis should be promptly evaluated and treated appropriately.

5.8 Secondary Malignancies

Another JAK-inhibitor has increased the risk of lymphoma and other malignancies excluding nonmelanoma skin cancer (NMSC) (compared to those treated with TNF blockers) in patients with rheumatoid arthritis, a condition for which INREBIC is not indicated. Patients who are current or past smokers are at additional increased risk.

Consider the benefits and risks for the individual patient prior to initiating or continuing therapy with INREBIC, particularly in patients with a known malignancy (other than a successfully treated NMSC), patients who develop a malignancy, and patients who are current or past smokers.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

[...]

- Major Adverse Cardiac Events [see Warnings and Precautions (5.6)]
- Thrombosis [see Warnings and Precautions (5.7)]
- Secondary Malignancies [see Warnings and Precautions (5.8)]

[...]

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on INREBIC

[...]

Strong and Moderate CYP3A4 Inducers

Avoid INREBIC with strong and moderate CYP3A4 inducers. The effect of concomitant administration of a strong or moderate CYP3A4 inducer with INREBIC has not been studied. **Coadministration of INREBIC with a strong or moderate CYP3A4 inducer can decrease fedratinib exposure** [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. **Decreased exposure may reduce the effectiveness of INREBIC.** Avoid INREBIC with strong and moderate CYP3A4 inducers.

[...]

7.2 Effect of INREBIC on Other Drugs

[...]

OCT2 and MATE1/2-K Substrate Drugs

Coadministration of INREBIC with drugs that are renally excreted via organic cation transporter (OCT2) and multidrug and toxin extrusion (MATE)1/2-K can decrease renal clearance of those drugs [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. **Monitor for adverse reactions and consider dose modifications for drugs that are renally excreted via OCT2 or MATE1/2-K (e.g., metformin), as necessary when coadministered with INREBIC.**

[...]

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

[...]

12.3 Pharmacokinetics

[...]

Effect of Food

A low-fat, low-calorie (total 162 calories: 6% from fat, 78% from carbohydrate and 16% from protein) or a high-fat, high-calorie (total 815 calories: 52% from fat, 33% from carbohydrate and 15% from protein) meal increased area under the curve over time to infinity (AUC_{inf}) up to 24% and C_{max} up to 14% of a single 500 mg dose (**1.25 times the recommended dose**) of fedratinib.

[...]

Patients with Renal Impairment

Following a single 300 mg dose (**0.75 times the recommended dose**) of INREBIC, the AUC_{inf} of fedratinib increased by 1.5-fold in subjects with moderate (CL_{cr} 30 mL/min to 59 mL/min by C-G) renal impairment and 1.9-fold in subjects with severe (CL_{cr} 15 mL/min to 29 mL/min by C-G) renal impairment, compared to that in subjects with normal renal function ($CL_{cr} \geq 90$ mL/min by C-G) [see *Dosage and Administration (2.4)* and *Renal Impairment (8.6)*].

Drug Interaction Studies

Clinical Studies and Model-Informed Approaches

Effect of Strong and Moderate CYP3A4 Inhibitors

Coadministration of ketoconazole (strong CYP3A4 inhibitor: 200 mg twice daily) with a single dose of INREBIC (300 mg; **0.75 times the recommended dose**) increased fedratinib AUC_{inf} by 3-fold [see *Dosage and Administration (2.3)* and *Drug Interactions (7.1)*].

[...]

Effect of Strong and Moderate CYP3A4 Inducers

~~The effect of concomitant administration with a strong or moderate CYP3A4 inducer on fedratinib pharmacokinetics is not known~~ Coadministration of rifampin (strong CYP3A4 inducer: 600 mg once daily) or efavirenz (moderate CYP3A4 inducer: 600 mg once daily) with a single dose of fedratinib (500 mg; 1.25 times the recommended dose) decreased AUC_{inf} of fedratinib by approximately 81% or 47%, respectively [see Drug Interactions (7.1)].

Effect of Gastric Acid Reducing Agents

Coadministration of pantoprazole (proton pump inhibitor: 40 mg once daily) with a single dose of INREBIC (500 mg; 1.25 times the recommended dose) increased fedratinib AUC_{inf} by 1.2-fold.

Effect of Fedratinib on Drugs that are CYP3A, CYP2C19, or CYP2D6 Substrates

Coadministration of a single dose of midazolam (CYP3A substrate: 2 mg), omeprazole (CYP2C19 substrate: 20 mg), and metoprolol (CYP2D6 substrate: 100 mg) with fedratinib increased midazolam, omeprazole, or metoprolol AUC_{inf} by 4-, 3-, and 2-fold, respectively [see Drug Interactions (7.2)].

In Vitro and Clinical Transporter Studies

Fedratinib as a Substrate for Transporters:

Fedratinib is a substrate of P-glycoprotein (P-gp) but not breast cancer resistance protein (BCRP), BSEP, multidrug resistance protein (~~MRP~~; MRP2), and organic anion transporting polypeptide (OATP)1B1 and OATP1B3 in vitro.

Effect of Fedratinib on Transporter Substrates

Fedratinib inhibits P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1, organic cation transporter (OCT)2, multidrug and MATE2-Ktoxin extrusion (MATE) protein 1, and MATE 2K, but not BSEP, MRP2, and organic anion transporter (OAT)1 and OAT3 in vitro.

Coadministration of a single dose of fedratinib (600 mg; 1.5 times the recommended dose) with a single dose of digoxin (P-gp substrate: 0.25 mg), rosuvastatin (OATP1B1/1B3 and BCRP substrate: 10 mg), and metformin (OCT2 and MATE1/2-K substrate: 1000 mg) had no clinically meaningful effect on the AUC_{inf} of digoxin, rosuvastatin, and metformin. Renal clearance of metformin was decreased by 36% in the presence of fedratinib [see Drug Interactions (7.2)]. Contrary to unchanged PK, the glucose lowering PD effect of metformin in the presence of fedratinib appears reduced, with baseline adjusted glucose AUC being approximately 50% higher in response to an oral glucose challenge.

2. לפני השימוש בתרופה

[...]

לפני הטיפול באינרביק, ספר לרופא אם:

- יש לך ספירות נמוכות של תאי דם אדומים או טסיות (ראה פרק "בדיקות ומעקב")
- יש לך או היו לך בעיות בכבד (ראה פרק "בדיקות ומעקב")
- יש לך או היו לך בעיות בכליות (ראה פרק "בדיקות ומעקב")
- היה לך סרטן בעבר
- אתה מעשן או שעישנת בעבר
- היה לך קריש דם, התקף לב, בעיות אחרות בלב או שבץ
- את מיניקה או מתכננת להניק (ראי פרק "היריון והנקה")
- יש לך או היו לך בעיות בלב (ראה פרק "בדיקות ומעקב")

[...]

אינטראקציות/תגובות בין תרופתיות:

[...]

אינרביק עלולה להשפיע על תרופות אחרות:

- מידאזולאם (משמשת לעזרה בשינה או להקלה בחרדה)
- אומפרזול (משמשת לטיפול בבעיות קיבה)
- מטופרולול (משמשת לטיפול באנגינה או לחץ דם גבוה)
- מטפורמין (משמשת להורדת רמות סוכר בדם)
- בנוסף סימבסטאטין ודקסטרומתורפאן

[...]

4. תופעות לוואי

[...]

אינרביק עלולה לגרום לתופעות לוואי רציניות לרבות:

[...]

- עלייה בסיכון לאירועי לב משמעותיים כגון התקף לב, שבץ מוחי, או מוות באנשים עם גורמי סיכון למחלות לב וכלי דם ושמעשנים או עישנו בעבר במהלך שימוש במעכב חלבון קינאז (JAK) אחר לטיפול בדלקת מפרקים שגרנית

פנה לעזרה דחופה באופן מיידי אם יש לך אחד מהתסמינים של התקף לב או שבץ מוחי כאשר אתה נוטל אינרביק כולל:

- אי נוחות במרכז החזה הנמשך מעל למספר דקות או שחולף וחוזר
- נוקשות, כאב, לחץ או כבדות חמורים בחזה, בגרון, צוואר או לסת
- כאב או אי נוחות בזרועות, בגב, צוואר, לסת או בטן
- קוצר נשימה עם או בלי אי נוחות בחזה
- הופעה של זיעה קרה
- בחילה או הקאה
- הרגשת סחרור
- חולשה בחלק אחד או צד אחד של הגוף
- דיבור לא ברור

• **עלייה בסיכון לקרישי דם.** קרישי דם בוורידים של הרגליים (פקקת בווריד עמוק, DVT) או בריאות (תסחיף ריאתי, PE) קרו באנשים שנטלו מעכב חלבון קינאז (JAK) אחר לטיפול בדלקת מפרקים שגרונית ועלולים להיות מסכני חיים.

ספר לרופא מייד אם יש לך אחד מהסימנים והתסמינים של קרישי דם במהלך הטיפול באינרביק כולל:

○ נפיחות, כאב או רגישות באחת או בשתי הרגליים

○ כאב פתאומי בלתי מוסבר בחזה או בגב העליון

○ קוצר נשימה או קושי בנשימה

• **אפשרות לעלייה בסיכון לסרטן חדש (שניוני).** אנשים שנוטלים מעכב חלבון קינאז (JAK) אחר לדלקת מפרקים שגרונית הינם בעלי סיכון מוגבר לסרטן חדש (שניוני), כולל לימפומה וסוגי סרטן אחרים. אנשים שמעשנים או שעישנו בעבר בעלי סיכון נוסף לסרטן חדש.