

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Инребик, 100 мг, капсулы

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: федратиниб.

Каждая капсула содержит 100,00 мг федратиниба (в виде федратиниба дигидрохлорида моногидрата 117,30 мг).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Капсулы.

Непрозрачные твердые желатиновые капсулы № 0 красновато-коричневого цвета, с маркировкой белого цвета «FEDR» (на крышечке) и «100 mg» (на корпусе). Содержимое капсул – порошок от почти белого до белого цвета.

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ****4.1. Показания к применению**

Препарат Инребик применяется для лечения связанных с основным заболеванием спленомегалии или симптомов первичного миелофиброза или вторичного миелофиброза, развившегося вследствие истинной полицитемии либо эссенциальной тромбоцитемии, у взрослых пациентов, которые ранее не получали лечение ингибиторами Янус-киназ (JAK) или получали лечение руксолитинибом.

**4.2. Режим дозирования и способ применения**

Лечение препаратом Инребик следует начинать и проводить под наблюдением врачей, имеющих опыт применения противоопухолевых лекарственных препаратов.

### Режим дозирования

Пациентам, которые принимают руксолитиниб, до начала лечения препаратом Инребик следует уменьшить дозу руксолитиниба и прекратить его прием в соответствии с инструкцией по медицинскому применению руксолитиниба.

Необходимо определять концентрацию тиамина (витамин В1), активность амилазы/липазы, концентрацию азота мочевины и креатинина в крови, выполнять общий анализ крови и оценку показателей функции печени до начала лечения препаратом Инребик периодически во время периода лечения и при наличии клинических показаний. Лечение препаратом Инребик не следует начинать у пациентов с дефицитом тиамина до тех пор, пока концентрация тиамина не будет скорректирована (см. раздел 4.4). Терапия препаратом Инребик не рекомендована для пациентов с количеством тромбоцитов  $< 50 \times 10^9/\text{л}$  и абсолютным числом нейтрофилов (АЧН)  $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$  на исходном уровне.

Рекомендуется использовать профилактические противорвотные средства в соответствии с местной клинической практикой в течение первых 8 недель лечения и продолжать в последующем в соответствии с клиническими показаниями (см. раздел 4.4). Применение препарата Инребик вместе с пищей с высоким содержанием жиров может снизить частоту развития тошноты и рвоты.

Рекомендуемая доза препарата Инребик составляет 400 мг один раз в сутки.

Лечение может продолжаться до тех пор, пока сохраняется клиническая польза для пациента. При развитии гематологической и негематологической токсичности следует рассмотреть возможность изменения дозы (таблица 1). Применение препарата Инребик следует полностью прекратить у пациентов, у которых наблюдается непереносимость дозы 200 мг в сутки.

В случае пропуска приема дозы препарата следует принять очередную запланированную дозу на следующий день. Не следует принимать дополнительные капсулы для компенсации пропущенной дозы.

### *Изменение дозы*

Изменения доз при развитии гематологической токсичности, негематологической токсичности и при лечении энцефалопатии Вернике представлены в таблице 1.

### Изменение дозы в зависимости от концентрации тиамина

До начала и во время лечения необходимо восполнять концентрацию тиамина в случае его снижения. Во время лечения все пациенты должны получать профилактическую дозу тиамина 100 мг в день перорально и должны проходить оценку уровня тиамина при наличии клинических показаний (см. раздел 4.4).

Изменение дозы при сопутствующем применении мощных ингибиторов СYP3A4

Если невозможно избежать сопутствующего применения мощных ингибиторов СYP3A4, дозу препарата Инребик следует уменьшить до 200 мг. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением (например, не реже одного раза в неделю) с целью выявления неблагоприятных реакций (см. разделы 4.4 и 4.5).

При завершении приема мощного ингибитора СYP3A4, который принимался одновременно с препаратом Инребик, дозу препарата Инребик следует увеличить до 300 мг один раз в сутки в течение первых 2 недель после отмены ингибитора СYP3A4, а затем до 400 мг один раз в сутки в зависимости от переносимости. При необходимости следует проводить дополнительную коррекцию дозы на основании мониторинга безопасности и эффективности препарата Инребик.

Повторное увеличение дозы

Если вызванная применением препарата Инребик нежелательная реакция, которая привела к снижению дозы, поддается контролю с помощью эффективного лечения, а токсичность устраняется на период как минимум 28 дней, дозу препарата можно повышать повторно на один уровень в месяц до достижения дозы исходного уровня. Повторное повышение дозы не рекомендуется, если снижение дозы было связано с эпизодом негематологической токсичности 4 степени, повышением активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), или аспартатаминотрансферазы (АСТ) или концентрации общего билирубина 3 степени или выше, либо повторным эпизодом гематологической токсичности 4 степени.

**Таблица 1. Снижение доз при развитии гематологической, негематологической токсичности и при лечении энцефалопатии Вернике**

| Гематологическая токсичность                                                                                                                                                             | Снижение дозы                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Тромбоцитопения 3 степени с активным кровотечением (с числом тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$ ) или тромбоцитопения 4 степени (с числом тромбоцитов $< 25 \times 10^9/\text{л}$ ) | Следует временно прекратить применение препарата Инребик до снижения тромбоцитопении до $\leq 2$ степени тяжести (до числа тромбоцитов $< 75 \times 10^9/\text{л}$ ) или до исходного уровня. Следует возобновить ежедневное применение в дозе на 100 мг ниже последней используемой дозы. |

|                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нейтропения 4 степени ( $АЧН < 0,5 \times 10^9/л$ )                                                                                                       | Следует временно прекратить применение препарата Инребик до достижения снижения тяжести нейтропении до $\leq 2$ степени (до $АЧН < 1,5 \times 10^9/л$ ), либо до исходного уровня. Следует возобновить ежедневное применение в дозе на 100 мг ниже последней используемой дозы. Факторы роста гранулоцитов можно использовать по усмотрению лечащего врача (см. разделы 4.4 и 4.5). |
| При анемии 3 или более высокой степени рекомендуется проведение переливания крови (гемоглобин $< 8,0$ г/дл)                                               | Следует временно прекратить применение препарата Инребик до тех пор, пока тяжесть анемии не снизится до $\leq 2$ степени (гемоглобин $< 10,0$ г/дл) или до исходного уровня. Следует возобновить ежедневное применение в дозе на 100 мг ниже последней используемой дозы.                                                                                                           |
| Повторное развитие гематологической токсичности 4 степени                                                                                                 | Полное прекращение применения препарата Инребик по решению лечащего врача.                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Негематологическая токсичность</b>                                                                                                                     | <b>Снижение дозы</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Тошнота, рвота или диарея 3 степени или выше, отсутствие ответа на сопроводительное лечение в течение 48 часов                                            | Следует временно прекратить применение препарата Инребик до достижения $\leq 1$ степени тяжести либо показателей исходного уровня. Следует возобновить ежедневное применение в дозе на 100 мг ниже последней используемой дозы.                                                                                                                                                     |
| Повышение активности АЛТ/АСТ 3 степени или выше ( $> 5,0-20,0 \times$ верхняя граница нормы (ВГН)) или концентрации билирубина ( $> 3,0-10,0 \times$ ВГН) | Следует временно прекратить применение препарата Инребик до достижения снижения тяжести токсичности до $\leq 1$ степени (по АСТ/АЛТ ( $> ВГН - 3,0 \times ВГН$ ), либо по концентрации билирубина ( $> ВГН - 1,5 \times ВГН$ )) или до достижения исходного уровня. Следует возобновить ежедневное применение в дозе на 100 мг ниже последней используемой дозы.                    |

Следует контролировать активность АЛТ,

|                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                            | <p>АСТ и концентрацию билирубина (общего и прямого) каждые 2 недели в течение не менее 3 месяцев после снижения дозы. При повторном повышении тяжести токсичности до 3 степени или выше следует полностью прекратить лечение препаратом Инребик.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Повышение активности амилазы/липазы 3 степени или выше ( $> 2,0-5,0 \times \text{ВГН}$ )                                                                                   | <p>Следует временно прекратить применение препарата Инребик до достижения снижения тяжести токсичности до 1 степени (<math>&gt; \text{ВГН} - 1,5 \times \text{ВГН}</math>), либо до исходного уровня. Следует возобновить ежедневное применение в дозе на 100 мг ниже последней используемой дозы. Контролировать активность амилазы/липазы каждые 2 недели в течение как минимум 3 месяцев после снижения дозы. При повторном повышении степени тяжести до 3 степени или выше следует полностью прекратить лечение препаратом Инребик.</p> |
| Другая негематологическая токсичность 3 степени или выше                                                                                                                   | <p>Следует временно прекратить применение препарата Инребик до достижения, как минимум, 1 степени тяжести либо показателей исходного уровня. Следует возобновить ежедневное применение в дозе на 100 мг ниже последней используемой дозы.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Контроль концентрации тиамин и энцефалопатии Вернике</b>                                                                                                                | <b>Снижение дозы</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| При концентрации тиамин ниже нормального диапазона ( $74 - 222 \text{ нмоль/л}$ )*, но $\geq 30 \text{ нмоль/л}$ без наличия признаков или симптомов энцефалопатии Вернике | <p>Следует приостановить лечение препаратом Инребик. Необходимо ежедневно принимать 100 мг тиамин внутрь до тех пор, пока концентрация тиамин не восстановится до нормального*. Следует рассмотреть возможность возобновления применения препарата Инребик, если концентрация тиамин находится в пределах нормы*.</p>                                                                                                                                                                                                                       |

|                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| При концентрации тиаминa < 30 нмоль/л без признаков или симптомов энцефалопатии Вернике      | Следует приостановить лечение препаратом Инребик. Следует начать парентеральное применение тиаминa в терапевтических дозах до тех пор, пока концентрация тиаминa не вернется к норме*. Следует рассмотреть возможность возобновления применения препарата Инребик, если концентрация тиаминa находится в пределах нормы*. |
| При наличии признаков или симптомов энцефалопатии Вернике независимо от концентрации тиаминa | Следует прекратить применение препарата Инребик и незамедлительно начать парентеральное применение тиаминa в терапевтических дозах.                                                                                                                                                                                       |

\*нормальный диапазон концентрации тиаминa может отличаться в зависимости от методов определения, используемых в лаборатории.

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина от 15 мл/мин до 29 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта) дозу следует уменьшить до 200 мг. Не рекомендуется изменять начальную дозу у пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести (при клиренсе креатинина от 30 мл/мин до 89 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта). Из-за потенциального увеличения экспозиции пациентам с ранее диагностированной почечной недостаточностью средней степени тяжести может быть необходим по крайней мере еженедельный мониторинг с целью выявления нежелательных реакций и при необходимости изменение дозы с учетом развивающихся нежелательных реакций.

##### *Пациенты с нарушением функции печени*

Необходимость изменения начальной дозы у пациентов с печеночной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени по классификации Чайлд-Пью отсутствует.

##### *Пожилые пациенты*

Необходимость в дополнительной коррекции дозы при назначении пациентам пожилого возраста (> 65 лет) отсутствует.

##### Дети

Безопасность и эффективность применения у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

### Способ применения

Лекарственный препарат предназначен для приема внутрь.

Капсулы не следует вскрывать, ломать или разжевывать. Их следует глотать целиком, желательно, запивая водой, и можно принимать вне зависимости от приема пищи. Прием с пищей с высоким содержанием жиров может снизить частоту развития тошноты и рвоты, поэтому рекомендуется принимать препарат во время еды.

### **4.3. Противопоказания.**

Гиперчувствительность к федратинибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Беременность (см. раздел 4.6).

### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении.**

#### Энцефалопатия, включая энцефалопатию Вернике

Сообщалось о случаях серьезной и летальной энцефалопатии, в том числе энцефалопатии Вернике, у пациентов, которые получали препарат Инребик. Энцефалопатия Вернике – это неотложное неврологическое состояние, развивающееся в результате дефицита тиамина (витамина B1). Признаки и симптомы энцефалопатии Вернике могут включать в себя атаксию, изменения психического состояния и офтальмоплегию (например, нистагм или диплопию). Любое изменение психического состояния, спутанность сознания или нарушение памяти должны вызывать беспокойство по поводу возможного развития энцефалопатии, в том числе энцефалопатии Вернике. В таком случае необходимо незамедлительно провести полную комплексную оценку, включая неврологическое обследование, оценку концентрации тиамина и диагностику с помощью методов визуализации (см. разделы 4.2 и 4.8).

Концентрацию тиамина и нутритивный статус у пациентов следует оценивать до начала лечения препаратом Инребик. Применение препарата Инребик не следует начинать у пациентов с дефицитом тиамина. До начала лечения необходимо восполнять концентрацию тиамина в случае его снижения. Во время лечения все пациенты должны получать профилактическое лечение пероральным тиамином и должны проходить оценку уровня тиамина в соответствии с клиническими показаниями. При подозрении на энцефалопатию лечение препаратом Инребик следует немедленно прекратить и начать парентеральное применение тиамина, оценив все возможные причины. За пациентами следует осуществлять наблюдение до тех пор, пока симптомы не исчезнут или их выраженность не снизится, а концентрация тиамина не нормализуется (см. разделы 4.2 и 4.8).

### Анемия, тромбоцитопения и нейтропения

Лечение препаратом Инребик может вызвать развитие анемии, тромбоцитопении и нейтропии. Общий анализ крови следует выполнять на исходном уровне, периодически во время лечения и при наличии клинических показаний (см. разделы 4.2 и 4.8). Применение препарата Инребик не изучали у пациентов с количеством тромбоцитов  $< 50 \times 10^9/\text{л}$  и АЧН  $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$  на исходном уровне.

#### Анемия

Анемия обычно развивается в течение первых 3 месяцев лечения. У пациентов с гемоглобином ниже 10,0 г/дл в начале терапии существует более высокая вероятность развития анемии 3 степени или выше во время лечения, поэтому за ними следует осуществлять тщательное наблюдение (например, один раз в неделю в течение первого месяца до повышения гемоглобина). Пациентам, у которых развивается анемия, может потребоваться переливание крови. Следует рассмотреть возможность снижения дозы для пациентов, у которых развивается анемия, особенно у пациентов с зависимостью от переливания эритроцитной массы (см. разделы 4.2 и 4.8).

#### Тромбоцитопения

Тромбоцитопения обычно развивается в течение первых 3 месяцев лечения. У пациентов с низким уровнем тромбоцитов ( $< 100 \times 10^9/\text{л}$ ) на момент начала терапии наблюдается более высокая вероятность развития тромбоцитопении 3 степени или выше во время лечения, и их состояние следует тщательно контролировать (например, один раз в неделю в течение первого месяца до повышения количества тромбоцитов) (см. разделы 4.2 и 4.8). Тромбоцитопения, как правило, являлась обратимой и обычно контролировалась с помощью сопроводительной терапии, такой как временное прекращение применения препарата, снижение дозы и (или) переливание тромбоцитов при необходимости. Пациентов следует проинформировать о повышенном риске развития кровотечения, связанного с тромбоцитопенией.

#### Нейтропения

Нейтропения в целом была обратимой и ее можно было контролировать путем временного прекращения применения препарата Инребик (см. разделы 4.2 и 4.8).

#### Нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта

Тошнота, рвота и диарея являются одними из наиболее частых нежелательных реакций у пациентов, которые получают препарат Инребик. Большинство нежелательных реакций относятся к 1 или 2 степени тяжести и обычно развиваются в течение первых 2 недель лечения. Следует рассмотреть возможность проведения соответствующей профилактической противорвотной терапии (например, с применением антагонистов рецептора 5-НТЗ) во время лечения препаратом Инребик. Диарею следует контролировать с помощью неотложного применения противодиарейных средств при появлении первых симптомов. В случаях развития тошноты, рвоты и диареи 3 или выше степени тяжести, которые не удастся контролировать с помощью сопроводительной терапии в течение 48 часов, применение препарата Инребик следует временно прекратить до тех пор, пока выраженность диареи не уменьшится до 1 степени тяжести, или ниже, до показателей исходного уровня. Следует возобновить ежедневное применение в дозе на 100 мг ниже последней используемой дозы. Нужно контролировать концентрацию тиамина и при необходимости восполнять его (см. разделы 4.2 и 4.8).

#### Гепатотоксичность

При применении препарата Инребик сообщалось о повышении активности АЛТ и АСТ, а также об одном случае печеночной недостаточности. Необходимо оценивать функцию печени у пациентов до начала терапии, не реже одного раза в месяц в течение первых 3 месяцев терапии, периодически во время лечения и при наличии клинических показаний. После выявления признаков токсичности состояние пациентов необходимо оценивать не реже одного раза в 2 недели до исчезновения симптомов. Повышение активности АЛТ и АСТ обычно являлось обратимым при изменении дозы или при полном прекращении лечения (см. разделы 4.2 и 4.8).

#### Повышенная активность амилазы/липазы

При применении препарата Инребик сообщалось о повышении активности амилазы и/или липазы, а также об одном случае панкреатита. Необходимо было определять показатели амилазы и липазы у пациентов до начала терапии, не реже одного раза в месяц в течение первых 3 месяцев терапии, периодически во время лечения и при наличии клинических показаний. После выявления признаков токсичности состояние пациентов необходимо оценивать не реже одного раза в 2 недели до исчезновения симптомов. При повышении активности амилазы и/или липазы 3 степени тяжести или выше рекомендуется коррекция применяемой дозы (см. разделы 4.2 и 4.8).

### Повышение концентрации креатинина

Сообщалось о повышении концентрации креатинина при лечении препаратом Инребик (см. раздел 4.8). Необходимо было определять показатель креатинина у пациентов до начала терапии, не реже одного раза в месяц в течение первых 3 месяцев терапии, периодически во время лечения и при наличии клинических показаний. При почечной недостаточности тяжелой степени (клиренс креатинина от 15 мл/мин до 29 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта) рекомендуется коррекция дозы (см. раздел 4.2).

### Взаимодействия

Одновременное применение препарата Инребик с мощными ингибиторами CYP3A4 увеличивает его экспозицию. Увеличенная экспозиция препарата Инребик может повысить риск развития нежелательных реакций. Вместо применения мощных ингибиторов CYP3A4 следует рассмотреть альтернативные методы лечения, которые не подавляют в значительной степени активность CYP3A4. Если мощные ингибиторы CYP3A4 невозможно ничем заменить, то дозу препарата Инребик следует уменьшить при применении мощных ингибиторов CYP3A4 (например, кетоконазола, ритонавира). Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением (например, не реже одного раза в неделю) в целях выявления нежелательных реакций. При длительном совместном применении с умеренным ингибитором CYP3A4 может потребоваться тщательный контроль нежелательных реакций и при необходимости изменение дозы в зависимости от развития нежелательных реакций (см. разделы 4.2 и 4.5).

Средства, которые одновременно ингибируют CYP3A4 и CYP2C19 (например, флуконазол, флувоксамин) или комбинация ингибиторов CYP3A4 и CYP2C19, могут увеличивать экспозицию препарата Инребик. Таким образом, пациентам, одновременно принимающим двойные ингибиторы CYP3A4 и CYP2C19, может потребоваться более интенсивный контроль безопасности и, при необходимости, изменение дозы препарата Инребик в зависимости от побочных реакций (см. разделы 4.2 и 4.5).

Средства, которые сильно или умеренно индуцируют CYP3A4 (например, фенитоин, рифампицин, эфавиренз), могут уменьшить экспозицию препарата Инребик, и их применения следует избегать у пациентов, которые принимают препарат Инребик (см. раздел 4.5).

Если препарат Инребик применяется в сочетании с субстратом CYP3A4 (например, мидазоламом, симвастатином), CYP2C19 (например, омепразолом, S-мефенитоином) или CYP2D6 (например, метопрололом, декстрометорфаном), при необходимости следует изменить дозы одновременно используемых лекарственных препаратов с осуществлением тщательного мониторинга в отношении безопасности и эффективности (см. раздел 4.5).

При совместном применении препарата Инребик с препаратами, которые выводятся из организма с мочой с помощью транспортного белка органических катионов (ОСТ)2 и белка экстружии лекарственных препаратов и токсинов (МАТЕ)1/2-К (например, метформин), следует проявлять осторожность и при необходимости корректировать дозу (см. раздел 4.5).

Одновременное применение гемопозитических факторов роста и препарата Инребик не изучалось. Безопасность и эффективность такого одновременного применения остаются неизвестными (см. разделы 4.5 и 4.2).

#### Серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события

В крупном рандомизированном контролируемом активным препаратом сравнения исследовании тофацитиниба (другого ингибитора JAK) у пациентов с ревматоидным артритом в возрасте 50 лет и старше, имеющих по крайней мере один дополнительный кардиоваскулярный фактор риска, при применении тофацитиниба по сравнению с ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО) наблюдалась более высокая частота серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, не фатальный инфаркт миокарда и не фатальный инсульт. Сообщалось о случаях серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, получавших Инребик. Прежде чем начинать или продолжать терапию препаратом Инребик, следует оценить пользу и риски для отдельного пациента, особенно у пациентов в возрасте 65 лет и старше, пациентов, которые в настоящее время или в прошлом имеют длительный анамнез курения, а также пациентов с атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием или другими сердечно-сосудистыми факторами риска в анамнезе.

#### Тромбоз

В крупном рандомизированном контролируемом активным препаратом сравнения исследовании тофацитиниба (другого ингибитора JAK) у пациентов с ревматоидным артритом в возрасте 50 лет и старше, имеющих по крайней мере один дополнительный кардиоваскулярный фактор риска, при применении тофацитиниба наблюдалась дозозависимая более высокая частота венозных тромбоэмболических осложнений, включая тромбоз глубоких вен и легочную эмболию, по сравнению с ингибиторами ФНО.

У пациентов, получавших Инребик, были зарегистрированы случаи тромбоза глубоких вен и легочной эмболии. Прежде чем начинать или продолжать терапию препаратом Инребик, следует оценить пользу и риски для отдельного пациента, особенно у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами (см. также раздел 4.4 «Серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события»).

У пациентов с известными факторами риска венозных тромбоэмболических осложнений, кроме сердечно-сосудистых или факторов риска злокачественных новообразований, Инребик следует применять с осторожностью. Факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений, кроме сердечно-сосудистых или факторов риска злокачественных новообразований, включают перенесенные венозные тромбоэмболические осложнения, пациентов, перенесших обширное хирургическое вмешательство, иммобилизацию, использование комбинированных гормональных контрацептивов или заместительной гормональной терапии, а также наследственное нарушение свертываемости крови.

Пациентов следует периодически обследовать во время лечения препаратом Инребик для оценки изменений риска венозных тромбоэмболических осложнений.

Необходимо немедленно обследовать пациентов с признаками и симптомами венозных тромбоэмболических осложнений и прекратить прием препарата Инребик у пациентов с подозрением на венозные тромбоэмболические осложнения, независимо от дозы.

#### Вторичные злокачественные новообразования

В крупном рандомизированном контролируемом активным препаратом сравнения исследовании тофацитиниба (другого ингибитора JAK) у пациентов с ревматоидным артритом в возрасте 50 лет и старше, имеющих по крайней мере один дополнительный кардиоваскулярный фактор риска, при применении тофацитиниба наблюдалась более высокая частота злокачественных новообразований, особенно таких как: рак легких, лимфома и рак кожи (за исключением меланомы) по сравнению с ингибиторами ФНО.

Сообщалось о лимфоме и других злокачественных новообразованиях у пациентов, получавших ингибиторы JAK, включая Инребик. Прежде чем начинать или продолжать терапию препаратом Инребик, следует оценить пользу и риски для отдельного пациента, особенно у пациентов в возрасте 65 лет и старше, а также у пациентов, которые имеют в настоящее время или в прошлом длительный анамнез курения.

#### Особые группы пациентов

##### Пожилые пациенты

Опыт применения у пациентов в возрасте 75 лет и старше ограничен. При проведении клинических исследований 13,8 % (28/203) пациентов, получавших препарат Инребик, были в возрасте 75 лет и старше, и серьезные нежелательные реакции, а также нежелательные реакции, которые приводили к прекращению лечения, развивались чаще.

#### 4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия.

##### Влияние других лекарственных препаратов на федратиниб

Федратиниб *in vitro* метаболизируется многими ферментами системы цитохрома P<sub>450</sub> с преобладающим действием CYP3A4 и меньшим – CYP2C19, а также флавинсодержащей монооксигеназы (FMO).

##### *Мощные и умеренные ингибиторы CYP3A4*

Одновременное применение кетоконазола (мощный ингибитор CYP3A4: 200 мг два раза в сутки) с однократной дозой федратиниба (300 мг) увеличивало площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени в пределах от нуля до бесконечности (AUC<sub>inf</sub>) для федратиниба примерно в 3 раза (см. раздел 4.2).

С учетом результатов физиологически обоснованного моделирования фармакокинетики предполагается, что одновременное применение умеренных ингибиторов CYP3A4, эритромицина (500 мг три раза в сутки) или дилтиазема (120 мг два раза в сутки) с федратинибом в дозе 400 мг один раз в сутки увеличит AUC федратиниба в равновесном состоянии в 1,1 раза. Нельзя исключить развитие нежелательных реакций после длительного совместного применения умеренного ингибитора CYP3A4.

##### *Одновременное ингибирование CYP3A4 и CYP2C19*

Совместное применение флуконазола (двойного ингибитора CYP3A4 и CYP2C19, 200 мг один раз в сутки) с однократной дозой федратиниба (100 мг) увеличивало AUC<sub>inf</sub> федратиниба в 1,7 раза.

На основе моделирования РВРК прогнозируется, что одновременное применение флуконазола (200 мг один раз в день) и федратиниба в дозе 400 мг один раз в день приведет к увеличению AUC федратиниба в равновесном состоянии в 1,5 раза.

Из-за потенциального увеличения экспозиции федратиниба, пациентам, одновременно принимающим двойные ингибиторы CYP3A4 и CYP2C19, может потребоваться более интенсивный мониторинг безопасности и, при необходимости, изменение дозы препарата Инребик в зависимости от побочных реакций (см. раздел 4.2).

##### *Мощные и умеренные индукторы CYP3A4*

Одновременное применение рифампицина (мощного индуктора CYP3A4 в дозе 600 мг один раз в сутки) или эфавиренза (умеренного индуктора CYP3A4 в дозе 600 мг один раз в сутки) с однократной дозой федратиниба (500 мг) снижало AUC<sub>inf</sub> федратиниба примерно на 80 % или 50 % соответственно.

### *Ингибиторы протонного насоса*

Одновременное применение пантопразола (ингибитора протонного насоса в дозе 40 мг в сутки) с однократной дозой федратиниба (500 мг) увеличивало  $AUC_{inf}$  федратиниба в клинически незначимой степени (в 1,15 раза). Таким образом, не ожидается, что повышение уровня pH желудочного сока будет иметь клинически значимое влияние на экспозицию федратиниба. Необходимость в корректировке дозы при одновременном применении федратиниба с препаратами, повышающими уровень pH желудочного сока, отсутствует.

### Влияние федратиниба на другие лекарственные препараты

#### *Влияние на ферменты – субстраты CYP3A4, CYP2C19 или CYP2D6*

Одновременное применение федратиниба с субстратом CYP3A4, мидазоламом (2 мг), субстратом CYP2C19, омепразолом (20 мг) и субстратом CYP2D6, метопрололом (100 мг) увеличивает  $AUC_{inf}$  мидазолама, омепразола и метопролола в 3,8, 2,8 и 1,8 раза, а пиковые концентрации ( $C_{max}$ ) – в 1,8, 1,1 и 1,6 раза соответственно. Следовательно, при необходимости следует изменять дозы лекарственных препаратов, которые являются субстратами CYP3A4, CYP2C19 или CYP2D6, в рамках пристального мониторинга безопасности и эффективности.

#### *Влияние на транспортные белки*

В исследованиях *in vitro* федратиниб ингибирует Р-гликопротеин (P-gp), белок резистентности рака молочной железы (BCRP), MATE1, MATE2-K, полипептид, переносящий органические анионы (OATP)1B1, OATP1B3 и OCT2. Совместное применение однократной дозы федратиниба (600 мг) и однократной дозы дигоксина (субстрата P-gp: 0,25 мг), розувастатина (субстрата OATP1B1/1B3 и BCRP: 10 мг) и метформина (субстрата OCT2 и MATE1/2-K: 1 000 мг) не оказывало клинически значимого влияния на  $AUC_{inf}$  дигоксина, розувастатина и метформина. В присутствии федратиниба почечный клиренс метформина снижался на 36 %. Глюкозопонижающее фармакодинамическое действие метформина в присутствии федратиниба снижалось, причем показатель  $AUC_{0-3h}$  глюкозы увеличивался на 17 %. При применении препаратов, которые выводятся из организма с мочой с помощью OCT2 и MATE1/2K, следует проявлять осторожность и при необходимости корректировать их дозу.

### Гемопоэтические факторы роста

Одновременное применение гемопоэтических факторов роста и федратиниба не изучалось. Неизвестно, снижает ли ингибирование JAK федратинибом эффективность гемопоэтических факторов роста или влияют ли гемопоэтические факторы роста на эффективность федратиниба (см. разделы 4.2 и 4.4).

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация.**

##### Женщины с сохраненной детородной функцией / методы контрацепции

Женщинам с сохраненной детородной функцией рекомендуется избегать наступления беременности во время применения препарата Инребик и использовать надежные методы контрацепции во время лечения препаратом и в течение как минимум 1 месяца после приема последней дозы.

##### Беременность

Данные о применении препарата Инребик у беременных женщин отсутствуют. Исследования на животных свидетельствовали о репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3); экспозиция в этих исследованиях была ниже, чем экспозиция у человека при применении рекомендованной дозы. Принимая во внимание механизм действия препарата Инребик, предполагается, что он может нанести вред плоду. Препарат Инребик принадлежит к классу ингибиторов JAK, которые, как было показано на беременных крысах и кроликах, вызывают гибель эмбриона и характеризуются тератогенностью при клинически значимом уровне воздействия. Препарат Инребик противопоказан во время беременности (см. раздел 4.3). Женщинам с сохраненной детородной функцией следует использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение как минимум, 1 месяца после применения последней дозы. В случае применения препарата Инребик во время беременности или наступления беременности в течение периода применения препарата, пациентку необходимо проинформировать о потенциальном риске для плода.

##### Лактация

Неизвестно, проникает ли федратиниб/его метаболиты в грудное молоко у человека. Нельзя исключить риск для ребенка, которого кормят грудью.

Женщинам не следует кормить грудью во время лечения препаратом Инребик и в течение как минимум 1 месяца после применения последней дозы.

##### Фертильность

Данные о влиянии федратиниба на детородную функцию у человека отсутствуют. Данные о влиянии на фертильность животных при клинически значимых уровнях воздействия отсутствуют (см. раздел 5.3).

#### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.**

Препарат Инребик оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с движущимися механизмами. Пациентам, у

которых после применения препарата Инребик развивается головокружение, следует воздерживаться от вождения автомобиля или работы с движущимися механизмами.

#### **4.8. Нежелательные реакции.**

##### Резюме профиля безопасности

Общая информация о безопасности препарата Инребик была получена на основе оценки данных 608 пациентов, которые получали непрерывное лечение препаратом в 1, 2 и 3 фазах клинических исследований.

##### Первичный или вторичный миелофиброз (JAKARTA, JAKARTA2, ARD11936)

В клинических исследованиях с участием пациентов с первичным миелофиброзом (МФ), МФ, обусловленным истинной полицитемией или эссенциальной тромбоцитемией, которые получали препарат Инребик в дозе 400 мг (N = 203), включая пациентов, которые ранее получали руксолитиниб (N = 97, JAKARTA2), медиана продолжительности воздействия препарата составила 35,6 недели (в диапазоне от 0,7 до 114,6 недели), а медиана количества циклов терапии (1 цикл равен 28 дням) составила 9 циклов. Из 203 пациентов 63 % подвергались воздействию препарата в течение 6 месяцев или более, а 38 % – в течение 12 месяцев или более.

Среди 203 пациентов с МФ, получавших препарат Инребик в дозе 400 мг при проведении клинических исследований, наиболее частыми негематологическими нежелательными реакциями были диарея (67,5 %), тошнота (61,6 %) и рвота (44,8 %). Согласно результатам лабораторных исследований наиболее часто развивавшимися гематологическими нежелательными реакциями были анемия (99,0 %) и тромбоцитопения (68,5 %) (таблица 2). Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями у пациентов с МФ, получавших препарат в дозе 400 мг, были анемия (2,5 % на основании сообщений о нежелательных явлениях, а не на основании результатов лабораторных исследований) и диарея (1,5 %). Полное прекращение применения препарата в связи с развитием нежелательного явления независимо от причинно-следственной связи наблюдалось у 24 % пациентов, которые получали препарат Инребик в дозе 400 мг.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, данные о которых были получены в результате клинических исследований на протяжении всего периода лечения (таблица 2), представлены в виде списка в соответствии с системно-органными классами MedDRA. В каждом системно-органном классе нежелательные реакции классифицированы по частоте развития, при этом наиболее часто возникающие реакции расположены в начале списка. Частота определялась как: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10\ 000$ , но  $< 1/1\ 000$ ); очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

**Таблица 2. Все нежелательные реакции в соответствии с системно-органными классами и предпочтительными терминами**

| Системно-органный класс                                   | Нежелательная реакция                     | Все степени тяжести<br>Частота |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------|
| <b>Инфекции и инвазии</b>                                 | Инфекция мочевыводящих путей              | Очень часто                    |
| <b>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</b> | Анемия <sup>a</sup>                       | Очень часто                    |
|                                                           | Тромбоцитопения <sup>a</sup>              | Очень часто                    |
|                                                           | Нейтропения <sup>a</sup>                  | Очень часто                    |
|                                                           | Кровотечение <sup>b</sup>                 | Очень часто                    |
| <b>Нарушения метаболизма и питания</b>                    | Повышение активности липазы <sup>a</sup>  | Очень часто                    |
|                                                           | Повышение активности амилазы <sup>a</sup> | Очень часто                    |
| <b>Нарушения со стороны нервной системы</b>               | Головная боль                             | Очень часто                    |
|                                                           | Энцефалопатия Вернике                     | Часто                          |
|                                                           | Головокружение                            | Часто                          |
| <b>Нарушения со стороны сосудов</b>                       | Артериальная гипертензия                  | Часто                          |
| <b>Желудочно-кишечные нарушения</b>                       | Диарея                                    | Очень часто                    |
|                                                           | Рвота                                     | Очень часто                    |
|                                                           | Тошнота                                   | Очень часто                    |
|                                                           | Запор                                     | Очень часто                    |
|                                                           | Диспепсия                                 | Часто                          |

| Системно-органный класс                                         | Нежелательная реакция                                  | Все степени тяжести |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------|
|                                                                 |                                                        | Частота             |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей              | Повышение активности АЛТ <sup>a</sup>                  | Очень часто         |
|                                                                 | Повышение активности АСТ <sup>a</sup>                  | Очень часто         |
| Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани | Боль в костях                                          | Часто               |
|                                                                 | Мышечные спазмы                                        | Очень часто         |
|                                                                 | Боль в конечности                                      | Часто               |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей                | Повышение концентрации креатинина в крови <sup>a</sup> | Очень часто         |
|                                                                 | Дизурия                                                | Часто               |
| Общие нарушения и реакции в месте введения                      | Утомляемость/астения                                   | Очень часто         |
| Лабораторные и инструментальные данные                          | Увеличение массы тела                                  | Часто               |

MedDRA – медицинский словарь регуляторной деятельности.

SMQ – стандартизованный запрос согласно терминам MedDRA (группировка нескольких предпочтительных терминов MedDRA с целью выявления медицинской концепции).

<sup>a</sup> Частота развития основана на результатах лабораторных исследований.

<sup>b</sup> Кровотечение включает любой тип, связанный с развитием тромбоцитопении и требующий клинического вмешательства. Кровотечение оценивали с использованием критериев кровотечения MedDRA SMQ (широкий диапазон).

Описание отдельных нежелательных реакций

*Энцефалопатия, включая энцефалопатию Вернике*

Серьезные случаи энцефалопатии, включая 1 диагностированный случай энцефалопатии Вернике, были зарегистрированы у 1,3 % (8/608) пациентов, получавших препарат Инребик в клинических исследованиях; 7 пациентов получали препарат Инребик в дозе 500 мг ежедневно до появления неврологических симптомов и имели предрасполагающие факторы, такие как недостаточное питание, нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта и другие факторы риска, которые могли привести к дефициту тиамина. У одного пациента, получавшего препарат Инребик в дозе 400 мг, была выявлена печеночная энцефалопатия. Большинство событий разрешились с некоторыми остаточными неврологическими симптомами, включая потерю памяти, когнитивные нарушения и головокружение, за исключением одного смертельного случая (1/608; 0,16 %). Это был пациент с раком головы и шеи, метастазами в головной мозг, у которого наблюдались трудности с приемом пищи и снижение массы тела, и который в рамках исследования получал федратиниб в дозе 500 мг по другому показанию (см. разделы 4.2 и 4.4 с указаниями по контролю и лечению, а также раздел 4.9).

В рандомизированном контролируемом пострегистрационном исследовании (FEDR-MF-002) федратиниба по сравнению с наилучшей доступной терапией (ВАТ) частота уровней тиамина ниже нижней границы нормы ( $<70$  нмоль/л) составила 20,9% для федратиниба против 4,5% для ВАТ. Уровни тиамина  $<30$  нмоль/л в исследовании не наблюдались. Медиана времени до первого уменьшения уровня тиамина после начала приема федратиниба составило 29,5 дней. Частота снижения уровня тиамина у участников, получавших федратиниб, составила 1,5% у тех, кто дополнительно получал 100 мг тиамина перорально в день, против 39,1% у тех, кто не получал тиамин дополнительно.

### *Желудочно-кишечная токсичность*

Тошнота, рвота и диарея являются одними из наиболее частых нежелательных реакций у пациентов, которые получают препарат Инребик. Среди пациентов с МФ, получавших препарат Инребик в дозе 400 мг, диарея развилась у 68 %, тошнота – у 62 % и рвота – у 45 % пациентов. Степени 3 диарея, тошнота и рвота наблюдались у 5 %, 0,5 % и 2 % пациентов, соответственно. Медиана периода до появления тошноты, рвоты и диареи любой степени составляла 2 дня, при этом 75 % случаев развились в течение 3 недель после начала лечения. Прекращение применения препарата и снижение дозы в связи с развитием желудочно-кишечной токсичности было зарегистрировано у 11 % и 9 % пациентов, соответственно. Полное прекращение применения препарата Инребик в дозе 400 мг, связанное с развитием желудочно-кишечной токсичности, наблюдалось у 4 % пациентов (указания по контролю и лечению см. в разделах 4.2 и 4.4).

### *Анемия*

Среди пациентов с первичным или вторичным МФ, получавших препарат Инребик в дозе 400 мг, у 52 % развилась анемия 3 степени. Медиана периода времени до регистрации эпизода анемии 3 степени составляла примерно 60 дней, при этом 75 % случаев были зарегистрированы в течение 4 месяцев от начала лечения. Трансфузии эритроцитной массы были выполнены 58 % пациентов, которые получали препарат Инребик в дозе 400 мг; полное прекращение применения препарата в дозе 400 мг, связанное с развитием анемии, наблюдалось у 1,5 % пациентов (см. разделы 4.2 и 4.4 с указаниями по контролю и лечению).

### *Тромбоцитопения*

Среди пациентов с первичным или вторичным МФ, получавших препарат Инребик в дозе 400 мг, у 14 % и 9 % пациентов развилась тромбоцитопения 3 и 4 степени, соответственно. Медиана периода времени до развития тромбоцитопении 3 или 4 степени составляла примерно 70 дней, при этом 75 % случаев были зарегистрированы в течение 7 месяцев после начала лечения. Переливания тромбоцитов проводили 9 % пациентов, которые получали препарат Инребик в дозе 400 мг. Кровотечение (связанное с развитием тромбоцитопении), потребовавшее клинического вмешательства, наблюдалось у 11 % пациентов. Полное прекращение лечения в связи с развитием тромбоцитопении было зафиксировано у 3 % пациентов (указания по контролю и лечению см. в разделах 4.2 и 4.4).

### *Нейтропения*

Нейтропения 4 степени наблюдалась у 3,5 % пациентов, а временное прекращение применения препарата, связанное с развитием нейтропении, было зарегистрировано у 0,5 % пациентов (см. разделы 4.2 и 4.4 с указаниями по контролю и лечению).

### *Гепатотоксичность*

Повышение активности АЛТ и АСТ (любой степени) наблюдалось у 52 % и 59 % пациентов, соответственно, 3 или 4 степени – соответственно, у 3 % и 2 % пациентов, которые получали препарат Инребик в дозе 400 мг. Медиана периода до начала повышения активности трансаминаз любой степени составляла приблизительно 1 месяц, при этом 75 % случаев были зафиксированы в течение 3 месяцев после начала лечения (см. разделы 4.2 и 4.4 с указаниями по контролю и лечению).

### *Повышение активности амилазы/липазы*

Повышение активности амилазы и/или липазы (любой степени) наблюдалось у 24 % и 40 % пациентов с МФ, соответственно, получавших препарат Инребик. Большинство этих явлений относились к 1 или 2 степени тяжести, а явления 3 или 4 степени тяжести наблюдались у 2,5 % и 12 % пациентов, соответственно (см. раздел 4.2). Медиана периода до начала повышения активности амилазы или липазы любой степени составляла 16 дней, при этом 75 % случаев возникли в течение 3 месяцев от начала лечения. Полное прекращение лечения из-за повышения активности амилазы и/или липазы было зафиксировано у 1,0 % пациентов, получавших препарат Инребик в дозе 400 мг (см. разделы 4.2 и 4.4 с указаниями по контролю и лечению).

### *Повышение концентрации креатинина*

Повышение концентрации креатинина (любой степени) наблюдалось у 74 % пациентов с МФ, которые получали препарат Инребик в дозе 400 мг. Такое повышение обычно протекало бессимптомно и фиксировалось как явление 1 или 2 степени тяжести, при этом повышение 3 степени тяжести наблюдалось у 3 % пациентов. Медиана периода до начала повышения концентрации креатинина любой степени составляла 27 дней, при этом 75 % случаев наблюдались в течение 3 месяцев от начала лечения. Прекращение применения препарата и снижение дозы в связи с повышением концентрации креатинина было зарегистрировано у 1 % и 0,5 % пациентов, соответственно. Полное прекращение лечения в связи с повышением концентрации креатинина было зафиксировано у 1,5 % пациентов, получавших препарат Инребик в дозе 400 мг (см. разделы 4.2 и 4.4).

### Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения "польза – риск" лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Интернет-сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

#### **4.9. Передозировка.**

Имеется ограниченный опыт в отношении действий при передозировке препарата Инребик. Во время проведения клинических исследований у пациентов с МФ дозы препарата Инребик были увеличены до 600 мг в сутки, включая 1 случай непреднамеренной передозировки до 800 мг. При дозах выше 400 мг чаще наблюдалась желудочно-кишечная токсичность, утомляемость и головокружение, а также анемия и тромбоцитопения. При анализе объединенных данных клинических исследований энцефалопатия, включая энцефалопатию Вернике, была связана с применением доз 500 мг. В случае передозировки не следует применять препарат Инребик, необходимо осуществлять клиническое наблюдение за пациентом и принимать меры поддерживающей терапии в соответствии с клиническими показаниями.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

#### **5.1. Фармакодинамические свойства.**

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; ингибиторы Янус-киназ (JAK).

Код АТХ: L01EJ02

#### Механизм действия

Федратиниб является ингибитором киназы с активностью в отношении дикого типа и мутационно активированной Янус-ассоциированной киназы 2 (JAK2) и FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3). Федратиниб является селективным ингибитором JAK2 с более высокой ингибирующей активностью в отношении JAK2 по сравнению с членами семейства JAK1, JAK3 и TYK2. Федратиниб снижал JAK2-опосредованное фосфорилирование сигнальных трансдукторов и активаторов транскрипционных (STAT3/5) белков, ингибировал пролиферацию злокачественных клеток *in vitro* и *in vivo*.

### Фармакодинамические эффекты

Федратиниб подавляет фосфорилирование цитокин-индуцированного преобразователя сигнала и активатора транскрипции (STAT)3 в цельной крови у пациентов с МФ. Применение однократной дозы 300, 400 или 500 мг федратиниба привело к максимальному ингибированию фосфорилирования STAT3 примерно через 2 часа после применения, при этом значения практически возвращались к исходному уровню через 24 часа. Сходные уровни ингибирования были достигнуты при ФК в равновесном состоянии на 15 день 1 цикла после применения 300, 400 или 500 мг федратиниба в сутки.

### Клиническая эффективность и безопасность

Два основных клинических исследования (JAKARTA и JAKARTA2) были проведены при участии пациентов с МФ. Исследование JAKARTA представляло собой рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы с участием пациентов, которые ранее не получали ингибиторы JAK. Исследование JAKARTA2 являлось исследованием, которое проводили в одной группе среди пациентов, ранее получавших руксолитиниб.

*Исследование JAKARTA: пациенты с миелофиброзом, которые ранее не получали ингибиторы JAK*

Исследование JAKARTA было двойным слепым рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием 3 фазы, в котором приняли участие пациенты с МФ с промежуточным-2 или высоким уровнем риска, МФ, обусловленным истинной полицитемией или эссенциальной тромбоцитемией, со спленомегалией и уровнем тромбоцитов  $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ . В общей сложности 289 пациентов были случайным образом распределены (рандомизированы) для получения препарата Инребик в дозе 500 мг (N = 97), 400 мг (n = 96) или плацебо (n = 96) один раз в сутки в течение как минимум 24 недель (6 циклов по 28 дней). Пациенты, получавшие плацебо, могли перейти на активное лечение через 24 недели. Оказалось, что доза 400 мг переносилась лучше, чем доза 500 мг, с меньшим количеством пациентов в группе применения дозы 400 мг, которые сообщили о развитии нежелательных явлений 3 или 4 степени тяжести, возникших в ходе лечения (НЯВХЛ), НЯВХЛ, которые привели к снижению дозы или временному прекращению применения препарата, а также НЯВХЛ, которые привели к полному прекращению лечения. 59 % пациентов были мужчинами; медиана возраста составляла 65 лет (от 27 до 86 лет), 40 % пациентов были в возрасте от 65 до 74 лет, и 11 % пациентов – старше 75 лет. У 64 % пациентов наблюдался первичный МФ, у 26 % – МФ на фоне истинной

полицитемии, и у 10 % – МФ на фоне эссенциальной тромбоцитемии. У 52 % пациентов наблюдалось заболевание промежуточного-2 риска, а у 48 % – высокого риска. Медиана уровня гемоглобина на исходном уровне составляла 10,2 г/дл (от 4,5 до 17,4 г/дл). Медиана количества тромбоцитов составляла  $213,5 \times 10^9/\text{л}$  (от 23,0 до  $1155,0 \times 10^9/\text{л}$ ); у 16,3 % пациентов число тромбоцитов составляло  $< 100 \times 10^9/\text{л}$ , и у 83,7 % –  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ . Медианное значение пальпируемой длины селезенки у пациентов составляло 15 см (в диапазоне от 4 до 40 см) на исходном уровне; медиана объема селезенки, измеренного с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии (КТ), составляла 2568,0 мл (от 316 до 8244 мл) на исходном уровне (медиана объема селезенки в норме составляет приблизительно 215 мл).

Основной конечной точкой эффективности являлась доля пациентов, у которых было достигнуто уменьшение объема селезенки на  $\geq 35$  % по сравнению с исходным уровнем на 24 неделе (по окончании 6 цикла), согласно результатам МРТ или КТ, подтвержденным через 4 недели.

Ключевой дополнительной конечной точкой являлась доля пациентов со снижением показателя общей шкалы оценки симптомов  $\geq 50$  % относительно исходного уровня по окончании 6 цикла согласно данным модифицированной формы оценки симптомов МФ (MFSAF) версии 2.0.

Результаты анализа уменьшения объема селезенки представлены в таблице 3.

**Таблица 3. Доля пациентов, у которых наблюдалось уменьшение объема селезенки относительно исходного уровня по окончании 6 цикла в 3 фазе исследования JAKARTA (популяция ITT – популяция для анализа исходя из допущения, что все пациенты получили предписанное вмешательство).**

| Объем и размер селезенки по окончании 6 цикла                                                  | Инребик 400 мг<br>N = 96<br>n (%) | Плацебо<br>N = 96<br>n (%) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|
| Объем селезенки                                                                                |                                   |                            |
| Количество (%) пациентов с уменьшением объема селезенки на 35 % или более по окончании 6 цикла | 45 (46,9)                         | 1 (1,0)                    |
| 95 % доверительный интервал                                                                    | 36,9; 56,9                        | 0,0; 3,1                   |
| Значение p                                                                                     | p < 0,0001                        |                            |

| Объем и размер селезенки по окончании 6 цикла                                                                                                                 | Инребик 400 мг<br>N = 96<br>n (%) | Плацебо<br>N = 96<br>n (%) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|
| Количество (%) пациентов с уменьшением объема селезенки на 35 % или более по окончании 6 цикла (при проверке в рамках последующего наблюдения через 4 недели) | 35 (36,5)                         | 1 (1,0)                    |
| 95 % доверительный интервал                                                                                                                                   | 26,8; 46,1                        | 0,0; 3,1                   |
| Значение p                                                                                                                                                    | p < 0,0001                        |                            |

Более высокая доля пациентов в группе применения препарата Инребик в дозе 400 мг достигла уменьшения объема селезенки  $\geq 35$  % по сравнению с исходным уровнем независимо от наличия или отсутствия мутации JAK<sup>V617F</sup>.

Согласно оценке на основе метода Каплана-Мейера, медиана продолжительности ответа со стороны селезенки составила 18,2 месяца в группе применения препарата Инребик в дозе 400 мг.

Модифицированная форма оценки симптомов МФ включала 6 основных симптомов, связанных с МФ: ночная потливость, зуд, дискомфорт в животе, раннее насыщение, боль под ребрами слева и боль в костях или мышцах. Симптомы оценивали по шкале от 0 (отсутствие) до 10 (наихудший вариант).

Доля пациентов (%) (95 % доверительный интервал) со снижением показателя общей шкалы оценки симптомов  $\geq 50$  % по окончании 6 цикла составила 40,4 % (36/89, 95 % ДИ: 30,3%, 50,6 %) в группе применения препарата Инребик в дозе 400 мг и 8,6 % (7/81, 95 % ДИ: 2,5%, 14,8 %) в группе плацебо.

*Исследование JAKARTA2: пациенты с миелофиброзом, которые ранее получали терапию руксолитинибом*

JAKARTA2 – это многоцентровое открытое исследование, которое проводилось в одной группе у пациентов, ранее получавших терапию руксолитинибом, с диагностированным первичным МФ промежуточного-1 риска с клиническими проявлениями, промежуточного-2 или высокого риска, МФ, обусловленного истинной полицитемией или эссенциальной тромбоцитемией, со спленомегалией и количеством тромбоцитов  $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ . В общей сложности 97 сильно предлеченных пациентов (79 % пациентов получили  $\geq 2$  режимов предшествующей терапии и 13 % получили  $\geq 4$  режимов предшествующей терапии) были включены в исследование и начали лечение препаратом Инребик в дозе 400 мг один раз в сутки с возможностью увеличения дозы до 600 мг. 55 % пациентов были мужчинами;

медиана возраста составляла 67 лет (от 38 до 83 лет), 46 % пациентов были в возрасте от 65 до 74 лет, и 17 % пациентов – старше 75 лет. У 55 % пациентов был первичный МФ, у 26 % – МФ на фоне истинной полицитемии и у 19 % – МФ на фоне эссенциальной тромбоцитопении. У 16 % пациентов МФ был промежуточного-1 риска с клиническими проявлениями, у 49 % – промежуточного-2 риска и у 35 % – высокого риска. Медиана уровня гемоглобина составляла 9,8 г/дл (от 6,8 до 15,3 г/дл) на исходном уровне. Медиана количества тромбоцитов составляла  $147,0 \times 10^9/\text{л}$  (в диапазоне от  $48,0$  до  $929,0 \times 10^9/\text{л}$ ) на исходном уровне; у 34,0 % пациентов количество тромбоцитов составляло  $< 100 \times 10^9/\text{л}$ , и у 66,0 % –  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ . Медианное значение пальпируемой длины селезенки у пациентов составляло 18 см (в диапазоне от 5 до 36 см) на исходном уровне; медиана объема селезенки, измеренного с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии (КТ), составляла 2893,5 мл (от 737 до 7815 мл) на исходном уровне.

Медиана продолжительности предшествующего применения руксолитиниба составляла 10,7 месяца (от 0,1 до 62,4 месяцев). 71 % пациентов получали руксолитиниб в дозе 30 или 40 мг в сутки до включения в исследование.

Основной конечной точкой эффективности была доля пациентов, у которых было достигнуто уменьшение объема селезенки  $\geq 35$  % относительно исходного уровня по окончании 6 цикла согласно данным МРТ или КТ.

Что касается основной конечной точки, доля пациентов (95 % доверительный интервал), достигших уменьшения объема селезенки  $\geq 35$  % согласно результатам МРТ или КТ при дозе 400 мг в конце 6 цикла, составила 22,7 % (22/97, 95 % ДИ: 14,8%, 32,3 %).

#### Дети

Информацию о применении препарата у детей см. в разделе 4.2.

### **5.2. Фармакокинетические свойства.**

#### Абсорбция

Применение федратиниба в дозе от 300 мг до 500 мг один раз в сутки (от 0,75 до 1,25 от рекомендованной дозы 400 мг) приводит к пропорциональному дозе увеличению геометрического среднего значения  $C_{\max}$  федратиниба и площади под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени в течение интервала дозирования ( $AUC_{\tau}$ ). Средние уровни в равновесном состоянии достигаются в течение 15 дней после ежедневного применения. Средние коэффициенты накопления были аналогичны у взрослых пациентов с первичным МФ, МФ, обусловленным истинной полицитемией или МФ, обусловленным эссенциальной тромбоцитемией, в 3-4-кратном диапазоне.

У пациентов с МФ при приеме 400 мг один раз в сутки среднее геометрическое (коэффициент вариации, КВ (%))  $C_{\max,ss}$  федратиниба составило 1804 нг/мл (49 %), а  $AUC_{\tau,ss}$  – 26 870 нг·ч/мл (43 %)

После приема внутрь в дозе 400 мг один раз в сутки федратиниб быстро всасывается, достигая  $C_{\max}$  в равновесном состоянии через 3 часа (в диапазоне от 2 до 4 часов). На основании исследования баланса массы у человека всасывание федратиниба при приеме внутрь оценивается примерно в 63-77 %.

Прием пищи, состоявший из низкокалорийных продуктов с низким содержанием жира (всего 162 калории: 6 % из жиров, 78 % из углеводов и 16 % из белка) или высококалорийных продуктов с высоким содержанием жира (всего 815 калорий: 52 % из жиров, 33 % из углеводов и 15 % из белков), увеличивал  $AUC_{inf}$  до 24 % и  $C_{\max}$  до 14 % при применении однократной дозы федратиниба 500 мг. Следовательно, федратиниб можно принимать вне зависимости от приема пищи, поскольку прием пищи не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику федратиниба. Прием пищи с высоким содержанием жиров может снизить частоту развития тошноты и рвоты, поэтому федратиниб рекомендуется принимать во время еды.

#### Распределение

Средний кажущийся объем распределения федратиниба в равновесном состоянии составляет 1770 л у пациентов с МФ при применении в дозе 400 мг один раз в сутки, что предполагает широкое распределение в тканях. Связывание федратиниба с белками плазмы у человека составляет примерно 95 %, в основном за счет связывания с гликопротеином  $\alpha 1$ -кислоты.

#### Биотрансформация

Федратиниб *in vitro* метаболизируется многими ферментами системы цитохрома P<sub>450</sub> с преобладающим действием CYP3A4 и меньшим – CYP2C19 и FMO.

Федратиниб являлся преобладающим веществом (примерно 80 % радиоактивности в плазме) в системном кровотоке после приема внутрь радиоактивно меченного федратиниба. Ни один из метаболитов не составляет более 10 % от общей концентрации исходного вещества в плазме.

#### Элиминация

После однократного приема внутрь радиоактивно меченного федратиниба его выведение происходило в основном за счет метаболизма, при этом примерно 77 % радиоактивности выводилось с фекалиями и только примерно 5 % – с мочой. Исходное вещество в неизменном виде являлось основным компонентом *экскрементов*, составляя в среднем примерно 23 % и 3 % полученной дозы в фекалиях и моче соответственно.

Фармакокинетика федратиниба характеризуется двухфазным распределением с эффективным периодом полураспада 41 час, конечным периодом полувыведения около 114 часов и кажущимся клиренсом (CL/F) (КВ (%)) у пациентов с МФ на уровне 13 л/час (51 %).

#### Особые группы пациентов

##### *Возраст, масса тела, пол и раса*

При проведении популяционного фармакокинетического анализа совокупных данных 452 пациентов не наблюдалось клинически значимого влияния на фармакокинетику федратиниба со стороны возраста (в анализ было включено 170 пациентов в возрасте 65-74 лет, 54 пациента в возрасте 75-84 лет и 4 пациента в возрасте старше 85 лет), массы тела (от 40 до 135 кг), пола (анализ включал 249 мужчин и 203 женщины) и расовой принадлежности (анализ включал 399 представителей европеоидной расы, 7 представителей негроидной расы или афроамериканцев, 44 представителя монголоидной расы и 2 представителей других этнических групп).

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

После однократного применения федратиниба в дозе 300 мг  $AUC_{inf}$  федратиниба увеличилась в 1,5 раза у пациентов с почечной недостаточностью средней степени (клиренс креатинина от 30 мл/мин до 59 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта) и в 1,9 раза у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина от 15 мл/мин до 29 мл/мин по формуле Кокрофта-Голта) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (клиренс креатинина  $\geq 90$  мл/мин по формуле Кокрофта-Голта).

При проведении популяционного фармакокинетического анализа совокупных данных 452 пациентов не наблюдалось клинически значимого влияния на фармакокинетику федратиниба при почечной недостаточности легкой степени (определяемой как клиренс креатинина от 60 до 90 мл/мин).

##### *Пациенты с нарушением функции печени*

Безопасность и фармакокинетика при однократном приеме внутрь федратиниба были оценены в исследовании с участием пациентов с нормальной функцией печени и с печеночной недостаточностью легкой и средней степени (класс А, Б согласно классификации Чайлд-Пью) при приеме дозы 300 мг; у пациентов с нормальной функцией печени и с тяжелым нарушением функции печени (класс С по Чайлд-Пью) при приеме дозы 200 мг. Не наблюдалось клинически значимого влияния на фармакокинетику федратиниба у пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степени по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени (см. раздел 4.2).

При проведении популяционного анализа фармакокинетики совокупных данных 452 пациентов не наблюдалось клинически значимого влияния на фармакокинетику федратиниба при печеночной недостаточности легкой (определяется как концентрация общего билирубина  $\leq$  ВГН и АСТ  $>$  ВГН, либо как концентрация общего билирубина в 1-1,5 раза выше ВГН и любое повышение активности АСТ;  $n = 115$ ) или средней (определяется как концентрация общего билирубина  $>$  ВГН в 1,5-3 раза и любое повышение активности АСТ;  $n = 17$ ) степени тяжести.

### 5.3. Данные доклинической безопасности.

Федратиниб оценивали при проведении исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности и репродуктивной токсичности, а также в исследованиях канцерогенности. Федратиниб не являлся генотоксичным и канцерогенным при использовании в трансгенной модели мышей Tg.rasH2 в течение 6 месяцев. Результаты доклинических исследований свидетельствовали о том, что в клинически значимых дозах федратиниб не ингибирует транспорт тиамина в желудочно-кишечном тракте или головном мозге (см. разделы 4.2 и 4.8).

В исследованиях токсичности при многократном введении продолжительностью до 9 месяцев на мышах, крысах и собаках основные наблюдаемые токсические эффекты включали гипоплазию костного мозга; гипертрофию, некроз и разрастание желчных протоков; лимфоидную атрофию/истощение; дегенерацию/некроз почечных канальцев; воспаление желудочно-кишечного тракта; дегенерацию/некроз скелетных мышц и сердечной мышцы; гистиоцитарную инфильтрацию легкого; и состояния, свидетельствующие о развитии иммуносупрессии, включающие развитие пневмонии и (или) абсцессов. Самые высокие уровни экспозиции в плазме крови, достигнутые при проведении токсикологических исследований при многократном введении, были связаны со значительной токсичностью, включая смертность, и были ниже переносимой экспозиции в плазме у пациентов при максимальной рекомендованной дозе 400 мг, что позволяет предположить, что человек менее чувствителен к воздействию федратиниба, чем виды животных, которых используют в доклинических исследованиях. Клинически значимое воздействие у видов, использованных в токсикологических исследованиях, не было достигнуто, поэтому эти исследования имеют ограниченную ценность в отношении получения клинически значимых данных о безопасности федратиниба.

#### Влияние на фертильность и раннее эмбриональное развитие

Федратиниб не оказывал влияния на параметры эстрального цикла, способность к спариванию, фертильность, частоту наступления беременности или репродуктивные параметры у самцов или самок крыс. Экспозиция (AUC) была примерно в 0,10-0,13 раза выше клинического уровня при рекомендуемой дозе 400 мг один раз в сутки. В исследовании токсичности при многократном введении при экспозиции, приблизительно эквивалентной клинической экспозиции у человека, федратиниб вызывал аспермию, олигоспермию и дегенерацию семенных канальцев у самцов собак (см. раздел 4.6).

#### Внутриутробное развитие

Применение федратиниба у беременных крыс во время органогенеза (с 6 по 17 дни беременности) было связано с нежелательными эффектами внутриутробного развития, включая потерю после имплантации, более низкую массу тела плода и нарушения развития скелета. Эти эффекты наблюдались у крыс при экспозиции, примерно в 0,1 раз ниже рекомендованной при клиническом применении у человека в дозе 400 мг/сутки. При применении у кроликов федратиниб не оказывал токсического воздействия на развитие при максимальной испытанной дозе (экспозиция составляла примерно 0,08 относительно экспозиции при клиническом применении в рекомендуемой суточной дозе у человека).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ.**

Целлюлоза микрокристаллическая силикатизированная (SMCC) [целлюлоза микрокристаллическая:кремния диоксид коллоидный безводный (98:2)]

Натрия стеарилфумарат

#### Оболочка капсулы:

Желатин

Краситель железа оксид красный (E172)

Титана диоксид (E171)

#### Чернила белые (00A1 White) для маркировки капсулы:

Шеллак глазурь ~45 % (20 % этерифицированный) в этаноле

Титана диоксид (E171)

Изопропанол (компонент удаляется в процессе нанесения маркировки)

Бутанол (компонент удаляется в процессе нанесения маркировки)

Пропиленгликоль

## **6.2. Несовместимость.**

Не применимо.

## **6.3. Срок годности (срок хранения).**

3 года.

## **6.4. Особые меры предосторожности при хранении.**

Для лекарственного препарата не требуются специальные условия хранения.

## **6.5. Характер и содержание первичной упаковки.**

По 120 капсул во флакон из полиэтилена высокой плотности с контролем первого вскрытия (защитная мембрана) и крышкой с защитой от вскрытия детьми.

1 флакон вместе с листком-вкладышем в картонную пачку с контролем первого вскрытия (специальный стикер).

## **6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом.**

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с требованиями, установленными национальным законодательством.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Бристол-Майерс Сквибб Компани, США

Пересечение Шоссе 206 и Провинс Лайн Роуд, Принстон, Нью-Джерси 08543, США

*Bristol-Myers Squibb Company, USA*

*Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543, USA*

### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО "Свикс Хэлскеа",

105064, г. Москва, ул. Земляной вал, дом 9

Тел. +7 (495) 229-06-61

Электронная почта: [russia.info@swixxbiopharma.com](mailto:russia.info@swixxbiopharma.com)

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

ЛП-№(002546)-(РГ-RU)

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 15 июня 2023

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Инребик доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org>.