

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Inrebic 100 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа федратиниб дихидрохлорид монохидрат, еквивалентен на 100 mg федратиниб (fedratinib).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула, твърда

Червеникаво-кафяви непрозрачни капсули, 21,4 – 22,0 mm (размер 0), с отпечатани „FEDR“ върху капачето и „100 mg“ върху тялото с бяло мастило.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Inrebic е показан за лечение на свързана със заболяването спленомегалия или симптоматика при възрастни пациенти с първична миелофиброза, миелофиброза след полицитемия вера или миелофиброза след есенциална тромбоцитемия, които не са лекувани с инхибитор на Янус киназа (JAK) или са лекувани с руксолитиниб.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Inrebic трябва да се започне и да се проследява под контрола на лекар с опит в прилагането на противоракови лекарствени продукти.

Дозировка

Пациентите, които са на лечение с руксолитиниб, преди да започнат лечение с Inrebic, трябва да намалят дозата и да прекратят приема на руксолитиниб съгласно кратката характеристика на руксолитиниб.

Преди започване на лечение с Inrebic, на изходно ниво, както и периодично по време на лечението и според клиничните показания трябва да се направи изследване на нивата на тиамин (витамин B1), пълна кръвна картина, чернодробен панел, амилаза/липаза, уреен азот в кръвта (BUN) и креатинин. Лечението с Inrebic не трябва да се започва при пациенти с дефицит на тиамин, докато не се коригират нивата на тиамин (вж. точка 4.4). Започването на лечение с Inrebic не се препоръчва при пациенти с изходен брой тромбоцити под $50 \times 10^9/l$ и $ANC < 1.0 \times 10^9/l$.

Препоръчва се профилактично приложение на антиеметици в съответствие с местната практика през първите 8 седмици от лечението, което след това да се продължи, както е клинично

показано (вж. точка 4.4). Прилагането на Inrebic с храна с високо съдържание на мазнини може да намали честотата на гаденето и повръщането.

Препоръчителната доза Inrebic е 400 mg веднъж дневно.

Лечението може да продължи, докато пациентите получават клинична полза. Трябва да се обмисли промяна на дозата при прояви на хематологична и нехематологична токсичност (Таблица 1). Лечението с Inrebic трябва да се преустанови при пациенти, които не са в състояние да понесат доза от 200 mg дневно.

Ако се пропусне доза, следващата планирана доза трябва да се приеме на следващия ден. Не трябва да се вземат допълнителни капсули, за да се компенсира пропуснатата доза.

Промени на дозата

Промените на дозата при хематологична токсичност, нехематологична токсичност и за контрол на енцефалопатията на Wernicke (WE) са показани в Таблица 1.

Промени на дозата за контрол на нивата на тиамин

Преди започване на лечението и по време на лечението, нивата на тиамин трябва да се възстановят, ако са ниски. По време на лечението всички пациенти трябва да получават профилактика със 100 mg тиамин за перорално приложение веднъж дневно, като нивата на тиамин трябва да се оценяват.

Промени на дозата при едновременно употреба на мощни инхибитори на CYP3A4

Ако не може да се избегне съпътстващо приложение на силни инхибитори на CYP3A4, дозата Inrebic трябва да се намали до 200 mg. Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани (напр. поне веднъж седмично) за безопасност (вж. точки 4.4 и 4.5).

В случаите, при които едновременно приложение със силен инхибитор на CYP3A4 е прекратено, дозата Inrebic трябва да се увеличи до 300 mg веднъж дневно през първите две седмици след прекратяване на приложението на инхибитора на CYP3A4 и след това до 400 mg веднъж дневно, според поносимостта. Допълнителни корекции на дозата трябва да се правят, ако е необходимо, въз основа на проследяване на безопасността и ефикасността на Inrebic.

Повторно увеличаване на дозата

Ако нежеланата реакция, дължаща се на Inrebic, която води до намаляване на дозата, се контролира с ефективно управление и токсичността отшумява за най-малко 28 дни, нивото на дозата може да бъде повторно увеличено до едно по-високо дозово ниво на месец, до достигане на първоначалната доза. Повторно повишаване на дозата не се препоръчва, ако намаляването на дозата се дължи на нехематологична токсичност от степен 4, повишаване на аланин аминотрансферазата (ALT), аспартат аминотрансферазата (AST) или на общия билирубин от степен ≥ 3 , или рецидив на хематологична токсичност от степен 4.

Таблица 1: Намаляване на дозата при хематологична и нехематологична токсичност, възникнала по време на лечението, и за контрол на енцефалопатията на Wernicke

Хематологична токсичност	Намаляване на дозата
Тромбоцитопения от степен 3 с активно кървене (брой тромбоцити $< 50 \times 10^9/L$) или тромбоцитопения от степен 4 (брой тромбоцити $< 25 \times 10^9/L$)	Прекъснете приложението на Inrebic, докато отшуми до степен ≤ 2 (брой тромбоцити $< 75 \times 10^9/L$) или изходно ниво. Възобновете приложението със 100 mg дневно по-малко от последната дадена доза.
Неутропения от степен 4 (абсолютен брой неутрофили $[ANC] < 0,5 \times 10^9/L$)	Прекъснете приложението на Inrebic, докато отшуми до степен ≤ 2 ($ANC < 1,5 \times 10^9/L$) или изходно ниво. Възобновете приложението със 100 mg дневно по-малко от последната дадена доза. По преценка на лекаря могат да се използват фактори на гранулоцитния растеж (вж. точки 4.4 и 4.5).
Анемия от степен 3 и по-висока, показана трансфузия (ниво на хемоглобин $< 8,0 \text{ g/dL}$)	Прекъснете приложението на Inrebic до отшумяване до степен ≤ 2 (ниво на хемоглобин $< 10,0 \text{ g/dl}$) или изходно ниво. Възобновете приложението със 100 mg дневно по-малко от последната дадена доза.
Рецидив на хематологична токсичност от степен 4	Прекратяване на Inrebic по преценка на лекаря.

Нехематологична токсичност	Намаляване на дозата
Гадене, повръщане или диария от степен ≥ 3 , които не отговарят на поддържащите мерки в рамките на 48 часа	Прекъснете приложението на Inrebic, докато отшуми до степен ≤ 1 или изходно ниво. Възобновете приложението със 100 mg дневно по-малко от последната дадена доза.
ALT/ AST от степен ≥ 3 ($> 5,0$ до $20,0$ x горната граница на нормата [ULN]) или билирубин ($> 3,0$ до $10,0$ ULN)	Прекъснете приложението на Inrebic до достигане на степен ≤ 1 (AST/ALT ($> \text{ULN} - 3,0 \times \text{ULN}$) или билирубин ($> \text{ULN} - 1,5 \times \text{ULN}$)) или изходно ниво. Възобновете приложението със 100 mg дневно по-малко от последната дадена доза. Наблюдавайте ALT, AST и билирубин (общ и директен) на всеки 2 седмици в продължение на най-малко 3 месеца след намаляването на дозата. При повторно възникване на повишение от степен 3 или по-високо, прекратете лечението с Inrebic.
Амилаза/липаза от степен ≥ 3 ($> 2,0$ до $5,0$ x ULN)	Прекъснете приложението на Inrebic, докато отшуми до степен 1 ($> \text{ULN} - 1,5 \times \text{ULN}$) или изходно ниво. Възобновете приложението със 100 mg дневно по-малко от последната дадена доза. Наблюдавайте амилазата/липазата на всеки 2 седмици в продължение на най-малко 3 месеца след намаляването на дозата. При повторно възникване на повишение от степен 3 или по-високо, прекратете лечението с Inrebic.
Други нехематологични токсичности от степен ≥ 3	Прекъснете приложението на Inrebic, докато отшуми до степен ≤ 1 или изходно ниво. Възобновете приложението със 100 mg дневно по-малко от последната дадена доза.
Контрол на нивата на тиамин и на енцефалопатията на Wernicke	Намаляване на дозата
За нива на тиамин $<$ границите на нормата (74 до 222 nmol/l)*, но $\geq 30 \text{ nmol/l}$ без признаци или симптоми на енцефалопатия на Wernicke	Прекъснете лечението с Inrebic. Прилагайте дневно 100 mg перорален тиамин, докато нивата на тиамин се възстановят до границите на нормата*. Обмислете възобновяване на лечението с Inrebic, когато нивата на тиамин са в нормални граници*.
За нива на тиамин $< 30 \text{ nmol/l}$ без признаци или симптоми на енцефалопатия на Wernicke	Прекъснете лечението с Inrebic. Започнете лечение с парентерален тиамин при терапевтични дози, докато нивата на тиамин се възстановят до границите на нормата*. Обмислете възобновяване на лечението с Inrebic, когато нивата на тиамин навлязат в нормални граници*.
При признаци или симптоми на енцефалопатия на Wernicke, независимо от нивата на тиамин	Прекратете лечението с Inrebic и незабавно приложете парентерален тиамин в терапевтични дози.

*нормалните граници на тиамин може да се различават в зависимост от методите, използвани от лабораторията.

Специални популации

Бъбречно увреждане

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс [CLCr] 15 ml/min до 29 ml/min по Cockcroft-Gault [C-G]) дозата трябва да бъде намалена до 200 mg. Не се препоръчва промяна на началната доза при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане (CLCr 30 ml/min до 89 ml/min по C-G). Поради потенциално повишаване на експозицията, пациенти с предшестваща умерена степен на бъбречно увреждане може да изискват поне ежеседмично проследяване на безопасността и, ако е необходимо, промени на дозата въз основа на нежелани реакции.

Чернодробно увреждане

Не се налага промяна на началната доза при пациенти с лека, умерена и тежка степен на чернодробно увреждане по класификацията на Child-Pugh.

Старческа възраст

Не се изискват допълнителни корекции на дозата при пациенти в старческа възраст (> 65 години).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Inrebic при деца и юноши на възраст до 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Inrebic е за перорално приложение.

Капсулите не трябва да се отварят, чупят или дъвчат. Те трябва да се поглъщат цели, за предпочитане с вода, и могат да се приемат със или без храна. Прилагането с храна с високо съдържание на мазнини може да намали случаите на гадене и повръщане; затова се препоръчва да се приема с храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Бременност (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Енцефалопатия, включително енцефалопатия на Wernicke

При пациенти, приемащи Inrebic, се съобщава за случаи на сериозна и летална енцефалопатия, включително и тази на Wernicke. Енцефалопатията на Wernicke е неврологичен спешен случай, който настъпва в резултат от дефицит на тиамин (витамин B1). Признаците и симптомите на енцефалопатия на Wernicke могат да включват атаксия, промени в психичното състояние и офталмоплегия (напр. нистагъм, диплопия). Всяка промяна в психичното състояние, обърканост или увреждане на паметта трябва да породи опасения за потенциалното наличие на енцефалопатия, включително и на Wernicke, и да наложи пълна оценка, включително неврологичен преглед, оценка на нивата на тиамин и образно изследване (вж. точки 4.2 и 4.8).

Нивата на тиамин и хранителният статус при пациентите трябва да се оценяват преди започване на лечение с Inrebic. Лечението с Inrebic не трябва да се започва при пациенти с дефицит на тиамин. Преди започване на лечението нивата на тиамин трябва да се възстановят, ако са ниски. По време на лечението всички пациенти трябва да получават профилактика с тиамин за перорално приложение, като нивата на тиамин трябва да се оценяват според

клиничните показания. При съмнение за енцефалопатия лечението с Inrebic трябва незабавно да се прекрати и да се започне парентерално лечение с тиамин, докато се извършва оценка за всички възможни причини. Пациентите трябва да се проследяват, докато симптомите изчезнат или се подобрят и се нормализират нивата на тиамините (вж. точки 4.2 и 4.8).

Анемия, тромбоцитопения и неутропения

Лечението с Inrebic може да причини анемия, тромбоцитопения и неутропения. На изходно ниво, периодично по време на лечението и според клиничните показания трябва да се прави пълна кръвна картина (вж. точки 4.2 и 4.8). Inrebic не е проучван при пациенти с брой на тромбоцитите $< 50 \times 10^9/l$ и ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ на изходно ниво.

Анемия

Анемия обикновено възниква в рамките на първите 3 месеца от лечението. По-вероятно е пациенти с ниво на хемоглобин под $10,0 \text{ g/dl}$ в началото на терапията да развият анемия от степен 3 или по-висока по време на лечението и трябва да бъдат внимателно проследявани (напр. веднъж седмично през първия месец, докато нивата на хемоглобин се подобрят). При пациенти, развиващи анемия, може да се наложи кръвопреливане. Да се обмисли намаляване на дозата при пациенти, развиващи анемия, особено при тези, които стават зависими от трансфузия на червени кръвни клетки (вж. точки 4.2 и 4.8).

Тромбоцитопения

Тромбоцитопения обикновено възниква в рамките на първите 3 месеца от лечението. Пациенти с нисък брой тромбоцити ($< 100 \times 10^9/l$) в началото на лечението е по-вероятно да развият тромбоцитопения от степен 3 или по-висока по време на лечението и трябва внимателно да бъдат проследявани (напр. веднъж седмично през първия месец, докато броят на тромбоцитите се подобри) (вж. точки 4.2 и 4.8). Тромбоцитопенията в общия случай е обратима и обикновено се контролира чрез поддържащо лечение, като прекъсване на приложението, намаляване на дозата и/или преливане на тромбоцити, ако е необходимо. Пациентите трябва да са наясно с повишения риск от кървене, свързан с тромбоцитопения.

Неутропения

Неутропенията в общия случай е обратима и се контролира с временно спиране на Inrebic (вж. точки 4.2 и 4.8).

Стомашно-чревни събития

Гадене, повръщане и диария са сред най-честите нежелани реакции при пациентите, лекувани с Inrebic. Повечето от нежеланите реакции са от степен 1 или 2 и обикновено се появяват в рамките на първите 2 седмици от лечението. Обмислете предоставяне на подходяща профилактична антиеметична терапия (напр. 5-HT₃ рецепторни антагонисти) по време на лечението с Inrebic. Лекувайте диарията с антидиарични лекарствени продукти незабавно при първата поява на симптомите. При случаи на гадене, повръщане и диария от степен 3 или по-висока, които не се повлияват от поддържащите мерки в рамките на 48 часа, приложението на Inrebic трябва да се прекъсне, докато отшумят до степен 1 или по-ниско/изходно ниво. Приложението трябва да се започне отново при доза 100 mg дневно по-малко от последната дадена доза. Нивата на тиамин трябва да се наблюдават и да се коригират според необходимостта (вж. точки 4.2 и 4.8).

Чернодробна токсичност

При лечение с Inrebic се съобщава за повишения на ALT и AST, а в един случай е докладвана чернодробна недостатъчност. Чернодробната функция на пациентите трябва да се проследява на изходно ниво, поне веднъж месечно през първите 3 месеца, периодично по време на лечението и според клиничните показания. След наблюдавана токсичност пациентите трябва да бъдат проследявани поне на всеки 2 седмици до отшумяването ѝ. Повишенията на ALT и AST

обикновено са обратими при промени на дозата или окончателно прекратяване на лечението (вж. точки 4.2 и 4.8).

Повишена амилаза/липаза

Съобщава се за повишения на амилазата и/или липазата при лечение с Inrebic и е докладван един случай на панкреатит. Липазата и амилазата на пациентите трябва да се проследяват на изходно ниво, поне веднъж месечно през първите 3 месеца, периодично по време на лечението и според клиничните показания. След наблюдавана токсичност пациентите трябва да бъдат проследявани поне на всеки 2 седмици до отшумяването ѝ. При повишение на амилазата и/или липазата от степен 3 или по-висока се препоръчват промени на дозата (вж. точки 4.2 и 4.8).

Повишен креатинин

При лечението с Inrebic се съобщава за повишения на нивата на креатинина (вж. точка 4.8). Нивата на креатинин на пациентите трябва да се проследяват на изходно ниво, поне веднъж месечно през първите 3 месеца, периодично по време на лечението и според клиничните показания. При тежка степен на бъбречно увреждане (CLcr 15 ml/min до 29 ml/min по C-G) се препоръчват промени на дозата (вж. точка 4.2).

Взаимодействия

Съпътстващото приложение на Inrebic с мощни инхибитори на CYP3A4 увеличава експозицията на Inrebic. Повишената експозиция на Inrebic може да увеличи риска от нежелани реакции. Вместо мощни инхибитори на CYP3A4, обмислете алтернативни терапии, които не инхибират силно активността на CYP3A4. Ако мощните инхибитори на CYP3A4 не могат да бъдат заменени, дозата Inrebic трябва да се намали, когато се прилага с мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоконазол, ритонавир). Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани (напр. поне веднъж седмично) за безопасност. Продължителното едновременно приложение на умерен инхибитор на CYP3A4 може да изисква внимателно проследяване на безопасността и, ако е необходимо, промени на дозата въз основа на нежелани реакции. (вж. точки 4.2 и 4.5).

Средства, които едновременно инхибират CYP3A4 и CYP2C19 (напр. флуконазол, флувоксамин), или комбинацията от инхибитори на CYP3A4 и CYP2C19 могат да увеличат експозицията на Inrebic. Поради това при пациентите, които приемат двойни инхибитори на CYP3A4 и CYP2C19, може да се налага по-интензивно проследяване за безопасност, и ако е необходимо, промени на дозата Inrebic въз основа на нежеланите реакции (вж. точки 4.2 и 4.5).

Средства, които силно или умерено индуцират CYP3A4 (напр. фенитоин, рифампицин, ефавиренц), може да намалят експозицията на Inrebic и трябва да се избягват при пациенти, получаващи Inrebic (вж. точка 4.5).

Ако Inrebic трябва да се прилага едновременно със субстрат на CYP3A4 (напр. мидазолам, симвастатин), CYP2C19 (напр. омепразол, S-мефенитоин) или CYP2D6 (напр. метопролол, декстрометорфан), трябва да се направят промени на дозата на едновременно прилаганите лекарства, както е необходимо, с внимателно проследяване за безопасност и ефикасност (вж. точка 4.5).

Ако Inrebic трябва да се прилага едновременно със средства, които се екскретират през бъбреците чрез транспортера на органични катиони (OCT)2 и транспортерите за екструзия на множество лекарства и токсини (MATE) 1/2-K (напр. метформин), трябва да се внимава и да се направят промени в дозата, както е необходимо (вж. точка 4.5).

Съпътстващото приложение на хематопоеични растежни фактори с Inrebic не е проучвано. Безопасността и ефикасността на такова приложение не са известни (вж. точки 4.5 и 4.2).

Големи нежелани сърдечни събития (major adverse cardiovascular events, MACE)

В голямо рандомизирано активно-контролирано проучване на тофацитиниб (друг JAK инхибитор) при пациенти с ревматоиден артрит на възраст 50 и повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор е наблюдаван по-висок процент на големи нежелани сърдечносъдови събития (MACE), определени като сърдечносъдова смърт, нелетален миокарден инфаркт (MI) и нелетален инсулт, при тофацитиниб в сравнение с инхибиторите на TNF.

Съобщени са случаи на MACE при пациенти, получаващи Inrebic. Преди започване или продължаване на терапията с Inrebic трябва да се вземат предвид ползите и рисковете за отделния пациент, особено при пациенти на възраст 65 и повече години, пациенти, които са настоящи или бивши дългогодишни пушачи, и пациенти с анамнеза за атеросклеротично сърдечносъдово заболяване или други сърдечносъдови рискови фактори.

Тромбоза

В голямо рандомизирано активно-контролирано проучване на тофацитиниб (друг JAK инхибитор) при пациенти с ревматоиден артрит на възраст 50 и повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор е наблюдаван зависим от дозата по-висок процент на венозни тромбоемболични събития (venous thromboembolic events, VTE), включително дълбока венозна тромбоза (deep venous thrombosis, DVT) и белодробна емболия (pulmonary embolism, PE), при тофацитиниб в сравнение с инхибиторите на TNF.

Съобщени са случаи на дълбока венозна тромбоза (DVT) и белодробна емболия (PE) при пациенти, получаващи Inrebic. Преди започване или продължаване на лечението с Inrebic трябва да се вземат предвид ползите и рисковете за отделния пациент, особено при пациенти със сърдечносъдови фактори (вж. също точка 4.4 „Големи нежелани сърдечносъдови събития (MACE)“).

При пациенти с известни рискови фактори за VTE, различни от сърдечносъдови или рискови фактори за злокачествени заболявания, Inrebic трябва да се използва с повишено внимание. Рисковите фактори за VTE, различни от сърдечносъдови или рискови фактори за злокачествени заболявания, включват предишно VTE, пациенти, подложени на голяма операция, обездвижване, употреба на комбинирани хормонални контрацептиви или хормонална заместителна терапия и наследствено нарушение на коагулацията.

Пациентите трябва периодично да се оценяват по време на лечението с Inrebic, за да се преценят промените в риска от VTE.

Незабавно оценете пациентите с признаци и симптоми на VTE и прекратете приема на Inrebic при пациенти със съмнение за VTE, независимо от дозата.

Вторични злокачествени заболявания

В голямо рандомизирано активно-контролирано проучване на тофацитиниб (друг JAK инхибитор) при пациенти с ревматоиден артрит на възраст 50 и повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор е наблюдаван по-висок процент на злокачествени заболявания, особено рак на белия дроб, лимфом и немеланомен рак на кожата (non-melanoma skin cancer, NMSC), при тофацитиниб в сравнение с TNF инхибиторите.

Съобщени са случаи за лимфом и други злокачествени заболявания при пациенти, приемащи JAK инхибитори, включително Inrebic. Преди започване или продължаване на терапията с Inrebic трябва да се преценят ползите и рисковете за отделния пациент, особено при пациенти на възраст 65 и повече години и пациенти, които са настоящи или бивши дългогодишни пушачи.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Опитът във възрастовата група на 75 и повече години е ограничен. В клинични проучвания 13,8% (28/203) от пациентите, лекувани с Inrebic, са били на 75 години и по-възрастни, а сериозните нежелани реакции и нежеланите реакции, водещи до прекратяване на лечението, са се появявали по-често.

Помощни вещества

Капсулите Inrebic съдържат по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържат натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на други лекарствени продукти върху федратиниб

In vitro федратиниб се метаболизира чрез множество CYP изоензими, с преобладаващо участие на CYP3A4 и с по-малко участие на CYP2C19, и флавин-съдържащи монооксигенази (ФМО).

Мощни и умерени инхибитори на CYP3A4

Едновременното приложение на кетоконазол (мощен инхибитор на CYP3A4: 200 mg два пъти дневно) с единична доза федратиниб (300 mg) увеличава площта под кривата плазмена концентрация-време от нула до безкрайност (AUC_{inf}) на федратиниб приблизително 3 пъти (вж. точка 4.2).

Въз основа на физиологично базирани фармакокинетични (physiologically based pharmacokinetic, PBPK) симулации се предвижда едновременното приложение на умерени инхибитори на CYP3A4, еритромицин (500 mg три пъти дневно) или дилтиазем (120 mg два пъти дневно) с федратиниб 400 mg веднъж дневно да повиши AUC на федратиниб в стационарно състояние с 1,1 пъти. Не могат да бъдат изключени нежелани реакции след продължително едновременно приложение на умерен инхибитор на CYP3A4.

Едновременно инхибиране на CYP3A4 и CYP2C19

Едновременното приложение на флуконазол (двоен инхибитор на CYP3A4 и CYP2C19, 200 mg веднъж дневно) с единична доза федратиниб (100 mg) повишава AUC_{inf} на федратиниб 1,7-пъти.

Въз основа на PBPK симулации се предвижда, че съпътстващото приложение на флуконазол (200 mg веднъж дневно) и федратиниб 400 mg веднъж дневно ще увеличи AUC на федратиниб в стационарно състояние 1,5-пъти.

Поради потенциалното повишаване на експозицията на федратиниб при пациентите, които приемат съпътстващо двойни инхибитори на CYP3A4 и CYP2C19, може да се налага по-интензивно проследяване за безопасност, и ако е необходимо, промени на дозата Inrebic въз основа на нежеланите реакции (вж. точка 4.2).

Мощни и умерени индуктори на CYP3A4

Едновременното приложение на рифампицин (мощен индуктор на CYP3A4: 600 mg веднъж дневно) или ефавиренц (умерен индуктор на CYP3A4: 600 mg веднъж дневно) с единична доза федратиниб е намалило AUC_{inf} на федратиниб съответно с около 80% или 50%.

Инхибитори на протонната помпа

Едновременното приложение на пантопразол (инхибитор на протонната помпа: 40 mg дневно) с единична доза федратиниб (500 mg) увеличава AUC_{inf} на федратиниб до клинично незначителна степен (1,15 пъти). Поради това не се очаква повишаването на стомашното рН да има клинично значимо въздействие върху експозицията на федратиниб и не е необходимо коригиране на дозата при съпътстващо приложение на федратиниб със средства, които повишават стомашното рН.

Ефект на федратиниб върху други лекарствени продукти

Ефекти върху ензимите: Субстрати на CYP3A4, CYP2C19 или CYP2D6

Съпътстващото приложение на федратиниб със субстрат на CYP3A4, мидазолам (2 mg), субстрат на CYP2C19, омепразол (20 mg) и субстрат на CYP2D6, метопролол (100 mg), увеличава AUC_{inf} на мидазолам, омепразол и метопролол съответно 3,8; 2,8; 1,8 пъти и пиковите концентрации (C_{max}) съответно 1,8; 1,1; 1,6 пъти. Поради това трябва да се направят промени на дозата на лекарствените продукти, които са субстрати на CYP3A4, CYP2C19 или CYP2D6, както е необходимо, с внимателно проследяване на безопасността и ефикасността.

Ефекти върху лекарствени транспортери

В *in vitro* проучванията федратиниб инхибира Р-гликопротеина (Р-gp), протеина на резистентност на рак на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP), MATE1, MATE2-K, полипептида - транспортер на органични аниони (organic anion transporting polypeptide, OATP)1B1, OATP1B3, OCT2. Едновременното приложение на единична доза федратиниб (600 mg) с единична доза дигоксин (Р-gp субстрат: 0,25 mg), розувастатин (OATP1B1/1B3 и BCRP субстрат: 10 mg) и метформин (OCT2 и MATE1/2-K субстрат: 1000 mg) няма клинично значим ефект върху AUC_{inf} на дигоксин, розувастатин и метформин. Бъбречният клирънс на метформин е намален с 36% в присъствието на федратиниб. Понижаващият глюкозата фармакодинамичен ефект на метформин в присъствието на федратиниб изглежда намален, като AUC_{0-3h} на глюкозата е 17% по-висока. Препоръчва се повишено внимание и промяна на дозите, ако е необходимо, за средства, които се екскретират през бъбреците чрез OCT2 и MATE1/2-K.

Хемопоеични растежни фактори

Едновременната употреба на хемопоеични растежни фактори и федратиниб не е проучена. Не е известно дали инхибирането на JAK от федратиниб намалява ефикасността на хемопоеичните растежни фактори или дали хемопоеичните растежни фактори влияят върху ефикасността на федратиниб (вж. точки 4.2 и 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция

Жените с репродуктивен потенциал трябва да бъдат посъветвани да избягват забременяване, докато приемат Inrebic, и да използват ефективна контрацепция по време на лечението с Inrebic и за най-малко 1 месец след последната доза.

Бременност

Липсват данни относно употребата на Inrebic при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3); експозицията в тези проучвания е по-ниска от експозицията при хора при препоръчителната доза. Въз основа на механизма си на действие, Inrebic може да причини увреждане на фетуса. Inrebic принадлежи към клас лекарства – JAK инхибитори, за които при бременни плъхове и зайци е доказано, че причиняват ембриофетална смъртност и тератогенност при клинично значими експозиции. Inrebic е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и най-малко 1 месец след последната доза. Ако Inrebic се използва по време на бременност или ако пациентката забременее, докато приема този лекарствен продукт, пациентката трябва да бъде уведомена за потенциалния риск за плода.

Кърмене

Не е известно дали федратиниб/неговите метаболити се излъчват в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачето.

Жените не трябва да кърмят по време на лечение с Inrebic и най-малко 1 месец след последната доза Inrebic.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на федратиниб върху фертилитета при хора. Няма данни за ефекти върху фертилитета при животни при клинично значими нива на експозиция (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Inrebic повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, които получават замаяване след приемане на Inrebic, трябва да се въздържат от шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Общата информация за безопасност на Inrebic е оценена при 608 пациенти, които са получили постоянни дози Inrebic в клинични проучвания фаза 1, 2 и 3.

Първична или вторична миелофиброза (JAKARTA, JAKARTA2, ARD11936)

В клинични проучвания при пациенти с първична миелофиброза (MF), миелофиброза след полицитемия вера (post-PV MF) или миелофиброза след есенциална тромбоцитемия (post-ET MF), лекувани с Inrebic 400 mg (N = 203), включително пациенти с предходна експозиция на руксолитиниб (N = 97; JAKARTA2), медианата на експозиция е била 35,6 седмици (диапазон от 0,7 до 114,6 седмици), а медианата на броя на започнатите цикли (1 цикъл = 28 дни) е бил 9 цикъла. Експозицията на 63% от 203 пациенти е била 6 месеца или повече, а тази на 38% – 12 месеца или повече.

Сред 203-мата пациенти с MF, лекувани с доза от 400 mg Inrebic в клиничните проучвания, най-честите нехематологични нежелани реакции са диария (67,5%), гадене (61,6%) и повръщане (44,8%). Най-честите хематологични нежелани реакции са анемия (99,0%) и тромбоцитопения (68,5%) въз основа на лабораторните стойности (Таблица 2). Най-честите сериозни нежелани реакции при пациенти с MF, лекувани с доза от 400 mg, са анемия (2,5% въз основа на съобщените нежелани събития, а не на лабораторни стойности) и диария (1,5%). Трайното прекратяване поради нежелано събитие, независимо от причинно-следствената връзка, е настъпило при 24% от пациентите, получаващи 400 mg Inrebic.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции от клинични проучвания за цялата продължителност на лечението (Таблица 2) са изброени по системо-органен клас по MedDRA. В рамките на всеки системо-органен клас нежеланите реакции се класират по честота, като най-честите реакции се споменават първи. Честотата се определя, както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 2: Всички нежелани реакции по системо-органен клас и предпочитан термин

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Всички степени честота
Инфекции и инфестации	Инфекция на пикочните пътища	Много чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия ^a	Много чести
	Тромбоцитопения ^a	Много чести
	Неутропения ^a	Много чести
	Кървене ^b	Много чести
Нарушения на метаболизма и храненето	Повишена липаза ^a	Много чести
	Повишена амилаза ^a	Много чести
Нарушения на нервната система	Главоболие	Много чести
	Енцефалопатия на Wernicke	Чести
	Замаяност	Чести
Съдови нарушения	Хипертония	Чести
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Много чести
	Повръщане	Много чести
	Гадене	Много чести
	Запек	Много чести
	Диспепсия	Чести
Хепатобилиарни нарушения	Повишена аланин аминотрансфераза ^a	Много чести
	Повишена аспартат аминотрансфераза ^a	Много чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болка в костите	Чести
	Мускулни спазми	Много чести
	Болка в крайниците	Чести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Повишен креатинин в кръвта ^a	Много чести
	Дизурия	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора/ Астения	Много чести
Изследвания	Увеличено тегло	Чести

MedDRA = Медицински речник за регулаторни дейности

SMQ = Стандартизирано запитване по MedDRA (групиране на няколко предпочитани термина по MedDRA за установяване на медицинско понятие).

^a Честотата се базира на лабораторната стойност.

^b Кървенето включва всякакъв тип, свързан с тромбоцитопения, изискващ клинична интервенция. Кървенето се оценява чрез термините за кръвоизлив на SMQ по MedDRA (широк обхват).

Описание на избрани нежелани реакции

Енцефалопатия, включително енцефалопатия на Wernicke

Сериозни случаи на енцефалопатия, включително 1 установен случай на енцефалопатия на Wernicke, са съобщени при 1,3% (8/608) от пациентите, лекувани с Inrebic в клинични проучвания; 7 пациенти са приемали Inrebic 500 mg дневно преди началото на неврологичните находки и са имали предразполагащи фактори като недोхранване, стомашно-чревни нежелани събития и други рискови фактори, които могат да доведат до дефицит на тиамин. При един пациент, лекуван с Inrebic 400 mg, е установена чернодробна енцефалопатия. Повечето събития отшумяват с някои остатъчни неврологични симптоми, включително загуба на памет, когнитивно увреждане и замаяност, с изключение на един летален случай (1/608; 0,16%). Това е пациентка с рак на главата и шията, мозъчни метастази, затруднено хранене и загуба на тегло, която е получавала федратиниб 500 mg в проучване за друго показание (вж. точки 4.2 и 4.4 за указания за проследяване и поведение, и точка 4.9).

В рандомизирано, контролирано постмаркетингово проучване (FEDR-MF-002) на федратиниб спрямо най-добрата налична терапия (best available therapy, BAT) честотата на достигане на нива на тиамин под долната граница на нормата ($< 70 \text{ nmol/l}$) е 20,9% за федратиниб спрямо 4,5% за BAT. В проучването не са наблюдавани нива на тиамин $< 30 \text{ nmol/l}$. Медианата на времето до поява на първия случай с ниско ниво на тиамин след започване на федратиниб е 29,5 дни. Честотата на достигане на ниски нива на тиамин при участници, получаващи федратиниб, е 4,8% при пациентите, получаващи допълнително тиамин 100 mg перорално веднъж дневно спрямо 23,9% при пациентите, които не получават допълнително тиамин.

Стомашно-чревна токсичност

Гадене, повръщане и диария са сред най-честите нежелани реакции при пациентите, лекувани с Inrebic. При пациенти с MF, лекувани с 400 mg Inrebic, диария се появява при 68% от пациентите, гадене при 62% от пациентите и повръщане при 45% от пациентите. Диария, гадене и повръщане от степен 3 се появяват съответно при 5%, 0,5% и 2% от пациентите. Медианата на времето до появата на гадене от всякаква степен, повръщане и диария е 2 дни, като 75% от случаите настъпват в рамките на 3 седмици от началото на лечението. Прекъсване на приложението и понижения на дозата поради стомашно-чревна токсичност се съобщават съответно при 11% и 9% от пациентите. Постоянно прекратяване на приема на 400 mg Inrebic се дължи на стомашно-чревна токсичност при 4% от пациентите (вж. точки 4.2 и 4.4 за указания за проследяване и поведение).

Анемия

При пациенти с първична или вторична миелофиброза, лекувани с 400 mg Inrebic, 52% от пациентите са развили анемия от степен 3. Медианата на времето до първото настъпване на събитието анемия от степен 3 е приблизително 60 дни, като 75% от случаите се наблюдават в рамките на 4 месеца от началото на лечението. Преливане на червени кръвни клетки е извършено при 58% от пациентите, лекувани с Inrebic 400 mg, а трайно прекратяване на приема на 400 mg Inrebic е настъпило поради анемия при 1,5% от пациентите (вж. точки 4.2 и 4.4 за указания за проследяване и поведение).

Тромбоцитопения

При пациенти с първична или вторична миелофиброза, лекувани с 400 mg Inrebic, съответно 14% и 9% от пациентите са развили тромбоцитопения от степен 3 и 4. Медианата на времето до първото настъпване на събитието тромбоцитопения от степен 3 или 4 е приблизително 70 дни, като 75% от случаите се наблюдават в рамките на 7 месеца от началото на лечението. Преливане на тромбоцити е извършено при 9% от пациентите, лекувани с Inrebic 400 mg. Кървене (свързано с тромбоцитопения), което изисква клинична интервенция, е настъпило при 11% от пациентите. Трайното прекратяване на лечението се дължи на тромбоцитопения при 3% от пациентите (вж. точки 4.2 и 4.4 за указания за проследяване и поведение).

Неутропения

Неутропения от степен 4 е настъпила при 3,5% от пациентите, а прекъсване на приложението поради неутропения е съобщено при 0,5% от пациентите (вж. точки 4.2 и 4.4 за указания за проследяване и поведение).

Чернодробна токсичност

Повишения на ALT и AST (всички степени) се проявяват съответно при 52% и 59%, със степени 3 или 4 съответно при 3% и 2% от пациентите, лекувани с Inrebic 400 mg. Медианата на времето до настъпването на повишаване на трансаминазите от всякаква степен е приблизително 1 месец, като 75% от случаите се наблюдават в рамките на 3 месеца от началото на лечението (вж. точки 4.2 и 4.4 за указания за проследяване и поведение).

Повишена амилаза/липаза

Повишения на амилаза и/или липаза (всички степени) са възникнали съответно при 24% и 40% от лекуваните с Inrebic пациенти с MF. Повечето от тези събития са били от Степен 1 или 2, съответно от степен 3/4 при 2,5% и 12% (вж. точка 4.2). Медианата на времето до повишаване на амилазата или липазата от всякаква степен е приблизително 16 дни, като 75% от случаите се наблюдават в рамките на 3 месеца от началото на лечението. Трайното прекратяване на приема на Inrebic 400 mg се дължи на повишена амилаза и/или липаза при 1,0% от пациентите (вж. точки 4.2 и 4.4 за указания за проследяване и поведение).

Повишен креатинин

Повишаването на нивата на креатинина (от всички степени) е настъпило при 74% от пациентите с MF, приемащи Inrebic 400 mg. Тези повишения обикновено са асимптоматични събития от степен 1 или 2, а повишения от степен 3 са наблюдавани при 3% от пациентите. Медианата на времето до повишаване на нивата на креатинина от всякаква степен е приблизително 27 дни, като 75% от случаите се наблюдават в рамките на 3 месеца от началото на лечението. Прекъсване на приложението и понижения на дозата поради повишени нива на креатинина са съобщени съответно при 1% и 0,5% от пациентите. Трайното прекратяване на лечението поради повишени нива на креатинина е настъпило при 1,5% от пациентите, лекувани с Inrebic 400 mg (вж. точки 4.2 и 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Опитът с предозиране на Inrebic е ограничен. По време на клиничните проучвания на Inrebic при пациенти с миелофиброза, дозите са повишавани до 600 mg на ден, включително 1 случайно предозиране от 800 mg. При дози над 400 mg стомашно-чревна токсичност, умора и замаяност, както и анемия и тромбоцитопения обикновено се срещат по-често. В сборни данни от клинични проучвания енцефалопатията, включително енцефалопатия на Wernicke, е свързана с дози от 500 mg. В случай на предозиране не трябва да се прилага повече Inrebic; лицето трябва да се наблюдава клинично и да се предприемат поддържащи мерки, както е клинично показано.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, протеинкиназни инхибитори, АТС код: L01EJ02

Механизъм на действие

Федратиниб е киназен инхибитор с активност срещу див тип и мутационно активирана Янус-свързана киназа 2 (JAK2) и FMS-подобна тирозин киназа 3 (FLT3). Федратиниб е селективен инхибитор на JAK2 с по-висока инхибиторна активност за JAK2 спрямо членовете на семейството JAK1, JAK3 и TYK2. Федратиниб намалява фосфорилирането, медирано от JAK2, на сигналния трансдюсер и активатор на транскрипционните (STAT3/5) протеини и инхибира злокачествената клетъчна пролиферация *in vitro* и *in vivo*.

Фармакодинамични ефекти

Федратиниб инхибира индуцираното от цитокини фосфорилиране на сигнален трансдюсер и активатор на транскрипция (STAT)3 в цяла кръв при пациенти с миелофиброза. Прилагането на единична доза 300, 400 или 500 mg федратиниб води до максимално инхибиране на STAT3 фосфорилирането приблизително 2 часа след дозирането, като стойностите се връщат до почти изходното ниво след 24 часа. Подобни нива на инхибиране са постигнати при ФК в стабилно състояние в цикъл 1 ден 15, след прилагане на 300, 400 или 500 mg федратиниб дневно.

Клинична ефикасност и безопасност

Проведени са две ключови клинични проучвания (JAKARTA и JAKARTA2) при пациенти с миелофиброза. JAKARTA е рандомизирано плацебо-контролирано проучване фаза 3 при пациенти, които не са лекувани с JAK инхибитор. JAKARTA2 е проучване с едно рамо при пациенти, които са били лекувани с руксолитиниб.

JAKARTA: Пациенти с миелофиброза, които не са лекувани с JAK инхибитор

JAKARTA е двойносляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване фаза 3 при пациенти със средна-2 или високорискова миелофиброза, миелофиброза след полицитемия вера или след есенциална тромбocyтeмия със спленомегалия и брой тромбоцити $\geq 50 \times 10^9/l$. Общо 289 пациенти са рандомизирани да получават Inrebic 500 mg (N = 97), 400 mg (n = 96) или плацебо (n = 96) веднъж дневно в продължение на най-малко 24 седмици (6 x 28 дневни цикли). Пациентите на плацебо могат да преминат на активно лечение след 24 седмици. Дозата от 400 mg изглежда по-поносима от дозата от 500 mg, като по-малко пациенти в рамото на 400 mg съобщават нежелани събития, възникващи по време на лечението (treatment-emergent adverse event, TEAE) от степен 3 или 4, TEAE, водещи до намаляване на дозата или прекъсване на дозата, и TEAE, водещи до трайно прекратяване на лечението. Петдесет и девет процента (59%) от пациентите са мъже и медианата на възрастта е 65 години (в диапазон от 27 до 86 години), като 40% от пациентите са на възраст между 65 и 74 години и 11% от пациентите са най-малко на 75 години. Шестдесет и четири процента (64%) от пациентите имат първична MF, 26% имат MF след полицитемия вера и 10% имат MF след есенциална тромбocyтeмия. Петдесет и два процента (52%) от пациентите са със среден риск-2 и 48% имат високорисково заболяване. Медианата на хемоглобина на изходно ниво е 10,2 g/dl (диапазон от 4,5 до 17,4 g/dl). Медианата на тромбоцитите е $213,5 \times 10^9/l$ (диапазон 23,0 до $1155,0 \times 10^9/l$); 16,3% от пациентите имат тромбоцити $< 100 \times 10^9/l$, а 83,7% от пациентите имат тромбоцити $\geq 100 \times 10^9/l$. Пациентите имат медиана на палпируемата дължина на далака 15 cm (диапазон 4 до 40 cm) на изходно ниво и медиана на обема на далака, измерена чрез ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) или компютърна томография (КТ) 2568,0 ml (диапазон от 316 до 8244 ml) на изходно ниво. (Медианата на нормалния обем на далака е приблизително 215 ml).

Първичната крайна точка за ефикасност е процентът на пациентите, постигнали $\geq 35\%$ намаление от изходно ниво на обема на далака на 24 седмица (край на цикъл 6), измерено чрез ЯМР или КТ, потвърден 4 седмици по-късно.

Най-важната вторична крайна точка е делът на пациентите с $\geq 50\%$ намаление на общия скор на симптомите (Total Symptom Score, TSS) от изходно ниво до края на цикъл 6, измерено чрез дневник – модифициран формуляр за оценка на симптомите на миелофиброза (Myelofibrosis Symptoms Assessment Form, MFSAF) версия 2.0.

Анализите на намаляването на обема на далака са представени в Таблица 3.

Таблица 3: Процент на пациентите, постигнали намаляване на обема на далака от изходно ниво до края на цикъл 6 в проучването фаза 3, JAKARTA (intent-to-treat (ITT) популация)

Обем на далака и размер на далака в края на цикъл 6	Inrebic 400 mg N = 96 n (%)	Плацебо N = 96 n (%)
Обем на далака		
Брой (%) пациенти с намаляване на обема на далака с 35% или повече в края на цикъл 6	45 (46,9)	1 (1,0)
95% доверителен интервал	36,9, 56,9	0,0, 3,1
p-стойност	p < 0,0001	
Брой (%) пациенти с намаляване на обема на далака с 35% или повече в края на цикъл 6 (със сканиране за проследяване 4 седмици по-късно)	35 (36,5)	1 (1,0)
95% доверителен интервал	26,8, 46,1	0,0, 3,1
p-стойност	p < 0,0001	

По-голям дял от пациентите в рамото на Inrebic 400 mg постигат $\geq 35\%$ намаление спрямо изходно ниво на обема на далака, независимо от наличието или отсъствието на JAK^{V617F} мутация.

Въз основа на оценките по Kaplan-Meier средната продължителност на отговора по отношение на далака е 18,2 месеца за рамото на Inrebic 400 mg.

Модифицираният MFSAF включва 6 ключови симптома, свързани с MF: нощни изпотявания, сърбеж, дискомфорт в корема, ранно засищане, болка под ребрата от лявата страна и болка в костите или мускулите. Симптомите са измерени по скала от 0 (липсва) до 10 (най-силната въобразима).

Процентът на пациентите (95% доверителен интервал) с $\geq 50\%$ намаление на TSS в края на цикъл 6 е 40,4% (36/89, 95% ДИ:30,3%, 50,6%) в рамото на Inrebic 400 mg и 8,6% (7/81, 95% ДИ: 2,5%, 14,8%) в рамото на плацебо.

JAKARTA2: Пациенти с миелофиброза, които са лекувани с руксолитиниб

JAKARTA2 е многоцентрово, открито проучване с едно терапевтично рамо при пациенти, лекувани преди това с руксолитиниб, с диагноза за междинна-1 със симптоми, междинна-2 или високорискова първична миелофиброза, миелофиброза след полицитемия вера или след есенциална тромбоцитемия със спленомегалия и тромбоцити $\geq 50 \times 10^9/l$. Общо 97 пациенти, които са получавали интензивна предварителна терапия (79% от пациентите са получавали ≥ 2 предходни терапии и 13% са получавали ≥ 4 предходни терапии), са включени и са започнали лечение с Inrebic 400 mg веднъж дневно при разрешено повишение на дозата до

600 mg. Петдесет и пет процента (55%) от пациентите са мъже и медианата на възрастта е 67 години (в диапазон от 38 до 83 години), като 46% от пациентите са на възраст между 65 и 74 години и 17% от пациентите са на възраст най-малко 75 години. Петдесет и пет процента (55%) от пациентите имат първична MF, 26% имат MF след полицитемия вера и 19% имат MF след есенциална тромбоцитемия. Шестнадесет процента (16%) от пациентите имат междинно-1 със симптоми, 49% имат междинно-2, а 35% имат с високорисково заболяване. Медианата на хемоглобина на изходно ниво е 9,8 g/dl (диапазон от 6,8 до 15,3 g/dl). Медианата на броя на тромбоцитите е $147,0 \times 10^9/l$ (диапазон 48,0 до $929,0 \times 10^9/l$) на изходно ниво; 34,0% от пациентите имат тромбоцити $< 100 \times 10^9/l$ и 66,0% от пациентите имат тромбоцити $\geq 100 \times 10^9/l$. Пациентите имат медиана на палпируемата дължина на далака 18 cm (диапазон 5 до 36 cm) на изходно ниво и медиана на обема на далака, измерена чрез ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) или компютърна томография (КТ) 2893,5 ml (диапазон от 737 до 7815 ml) на изходно ниво.

Медианата на продължителност на предходната експозиция на руксолитиниб е 10,7 месеца (диапазон от 0,1 до 62,4 месеца). Седемдесет и един процента (71%) от пациентите са получавали доза от 30 mg или 40 mg дневно руксолитиниб преди включване в проучването.

Основната крайна точка за ефикасност е делът на пациентите, постигнали $\geq 35\%$ намаление спрямо обема на далака от изходно ниво до края на цикъл 6, измерен чрез ЯМР или КТ.

За основната крайна точка процентът на пациентите (95% доверителен интервал, които са постигнали $\geq 35\%$ намаление на обема на далака, установено чрез ЯМР или КТ, при дозата от 400 mg в края на цикъл 6, е 22,7% (22/97, 95% ДИ: 14,8%, 32,3%).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Inrebic във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на миелофиброза (MF) (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Федратиниб при доза от 300 mg до 500 mg веднъж дневно (0,75 до 1,25 пъти препоръчителната доза от 400 mg) води до пропорционално на дозата увеличение на средната геометрична C_{max} на федратиниб и площта под кривата плазмена концентрация-време в дозовия интервал (AUC_{tau}). Средните нива в стационарно състояние се постигат в рамките на 15 дни ежедневно приложение. Средният индекс на кумулиране е сходен при възрастни пациенти с първична MF, post-PV MF или post-ET MF, вариращ от 3 до 4 пъти.

При доза от 400 mg веднъж дневно, средната геометрична стойност (коефициент на вариация, %CV) на $C_{max,ss}$ на федратиниб е 1 804 ng/ml (49%), а на $AUC_{tau,ss}$ е 26 870 ng.hr/ml (43%) при пациенти с миелофиброза.

След перорален прием на 400 mg веднъж дневно федратиниб се абсорбира бързо, като достига C_{max} в стационарно състояние за 3 часа (диапазон: от 2 до 4 часа). Въз основа на проучване за баланс на масите при хора, пероралната абсорбция на федратиниб е изчислена приблизително на 63-77%.

Нискокалорийното, с ниско съдържание на мазнини (общо 162 калории: 6% от мазнини, 78% от въглехидрати и 16% от протеини) или висококалорийното, с високо съдържание на мазнини (общо 815 калории: 52% от мазнини, 33% от въглехидрати и 15% от протеини) хранене повиши AUC_{inf} до 24% и C_{max} до 14% за единична доза от 500 mg федратиниб. Следователно федратиниб може да се приема със или без храна, тъй като с храна не се наблюдава клинично

значим ефект върху фармакокинетиката на федратиниб. Прилагането с храна с високо съдържание на мазнини може да намали случаите на гадене и повръщане; затова се препоръчва да се приема с храна.

Разпределение

Средният привиден обем на разпределение на федратиниб в стационарно състояние е 1770 l при пациенти с миелофиброза при доза от 400 mg веднъж дневно, което предполага екстензивно разпределение на тъканите. Свързването с човешките плазмени протеини на федратиниб е приблизително 95%, предимно с α 1-кисел гликопротеин.

Биотрансформация

Федратиниб се метаболизира чрез множество CYPs *in vitro*, с преобладаващо участие на CYP3A4 и с по-малко участие на CYP2C19 и флавин-съдържащи монооксигенази (ФМО).

Федратиниб е преобладаващото съединение (приблизително 80% от плазмената радиоактивност) в системното кръвообращение след перорално приложение на изотопно маркиран федратиниб. Нито един от метаболитите не допринася за повече от 10% от общата, свързана с основното вещество, експозиция в плазмата.

Елиминиране

След единична перорална доза изотопон маркиран федратиниб елиминирането става основно чрез метаболизъм, като приблизително 77% от радиоактивността се екскретира във фекалиите и само около 5% – в урината. Непромененото основно вещество е основният компонент в екскретите, като средно приблизително 23% и 3% от дозата се открива съответно във фекалиите и урината.

Фармакокинетиката на федратиниб се характеризира с бифазно разпределение с ефективен полуживот 41 часа, терминален полуживот приблизително 114 часа и привиден клирънс (CL/F) (%CV) 13 l/h (51%) при пациенти с миелофиброза.

Специални популации

Възраст, телесно тегло, пол и раса

При популационен фармакокинетичен анализ на кумулативни данни от 452 пациенти не е наблюдаван клинично значим ефект върху фармакокинетиката на федратиниб по отношение на възраст (анализ, включващ 170 пациенти на възраст 65-74 години, 54 на възраст 75-84 години и 4 на възраст 85+ години), телесно тегло (40 до 135 kg), пол (анализ, включващ 249 мъже и 203 жени) и раса (анализ, включващ 399 бели, 7 чернокожи, 44 азиатци и 2 други).

Бъбречно увреждане

След единична доза от 300 mg федратиниб AUC_{inf} на федратиниб се увеличава 1,5 пъти при участници с умерена степен на бъбречно увреждане (CLcr 30 ml/min до 59 ml/min чрез C-G) и 1,9 пъти при участници с тежка степен на бъбречно увреждане (CLcr 15 ml/min до 29 ml/min чрез C-G) в сравнение с това при участници с нормална бъбречна функция (CLcr $\geq$ 90 ml/min чрез C-G).

При популационен фармакокинетичен анализ на кумулативни данни от 452 пациенти не е наблюдаван клинично значим ефект върху фармакокинетиката на федратиниб по отношение на лека степен на бъбречно увреждане (дефинирано като $60 \leq \text{CLcr} < 90$ ml/min).

Чернодробно увреждане

Безопасността и фармакокинетиката на единична перорална доза федратиниб са оценени при участници с нормална чернодробна функция и с лека до умерена степен на чернодробно увреждане (клас A, B по Child-Pugh) при 300 mg; при участници с нормална чернодробна

функция и с тежка степен на чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh) при 200 mg. Не е наблюдаван клинично значим ефект върху фармакокинетиката на федратиниб при участници с лека, умерена и тежка степен на чернодробно увреждане в сравнение с този при участници с нормална чернодробна функция (вж. точка 4.2).

При популяционен фармакокинетичен анализ на кумулативни данни от 452 пациенти не е наблюдаван клинично значим ефект върху фармакокинетиката на федратиниб по отношение на лекото (дефинирано като общ билирубин $\leq$ ULN и AST $>$ ULN или общ билирубин 1 до 1,5 пъти ULN и всяко увеличение на AST; n = 115) или умерено (дефинирано като общ билирубин $>$ 1,5 до 3 пъти ГГН и всяка AST; n = 17) чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Федратиниб е оценен във фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и репродуктивна токсичност и в проучване за канцерогенност. Федратиниб не е генотоксичен и не е канцерогенен при 6-месечния модел при трансгенни мишки Tg.rasH2. Предклиничните проучвания показват, че при клинично значими дози федратиниб не инхибира транспортирането на тиамин в стомашно-чревния тракт или мозъка (вж. точки 4.2 и 4.8);

В проучвания за токсичност при многократно прилагане с продължителност до 9 месеца при мишки, плъхове и кучета, наблюдаваните основни прояви на токсичност включват хипоплазия на костния мозък, хипертрофия, некроза и пролиферация на жлъчните пътища, лимфоидна атрофия/изчерпване, бъбречна тубулна дегенерация/некроза, възпаление на стомашно-чревния тракт, дегенерация/некроза на скелетните мускули и сърдечния мускул, хистиоцитна инфилтрация на белите дробове, и данни за имunosупресия, включително пневмония и/или абсцеси. Най-високите плазмени експозиции, постигнати в проучвания за токсичност при многократно прилагане, са били свързани със значителна токсичност, включително смъртност, и са били под поносимите плазмени експозиции при пациенти при най-високата препоръчителна доза от 400 mg, което предполага, че хората са по-малко чувствителни от видове, при които са проведени предклиничните проучвания, към токсичността на федратиниб. Не са постигнати клинично значими експозиции при видовете, използвани в токсикологичните проучвания, поради което тези проучвания имат ограничена стойност при изготвянето на клинично значими данни за безопасност на федратиниб.

Фертилитет и ранно ембрионално развитие

Федратиниб няма ефект върху параметрите на естралния цикъл, чифтосването, фертилитета, честотата на забременяване или репродуктивните параметри при мъжки или женски плъхове. Експозицията (AUC) е приблизително 0,10 до 0,13 пъти клиничната експозиция при препоръчителната доза от 400 mg веднъж дневно. В проучване за токсичност при многократно прилагане, при експозиции, приблизително еквивалентни на клиничната експозиция при хора, федратиниб причинява аспермия, олигоспермия и дегенерация на семенните каналчета при мъжки кучета (вж. точка 4.6).

Ембриофетално развитие

Федратиниб, прилаган на бременни плъхове по време на органогенезата (6 до 17 гестационен ден) се свързва с нежелани ембриофетални ефекти, включително постимплантационна загуба, по-ниско телесно тегло на фетуса и скелетни вариации. Тези ефекти са се проявили у плъхове приблизително при 0,1 пъти клиничната експозиция при препоръчителната дневна доза за хора от 400 mg/ден. При зайци федратиниб не е причинил токсичност за развитието при най-високото тествано дозово ниво (експозиция приблизително 0,08 пъти клиничната експозиция при препоръчителната дневна доза за хора).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Силисцирана микрокристална целулоза (съдържа микрокристална целулоза (E460) и силициев диоксид, колоиден безводен (E551))

Натриев стеарилфумарат

Състав на капсулата

Желатин (E441)

Титанов диоксид (E171)

Червен железен оксид (E172)

Печатно мастило

Шеллак (E904)

Титанов диоксид (E171)

Пропиленгликол (E1520)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Бутилката да се държи плътно затворена, за да се предпази от влага.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE), с полипропиленова защитена от деца капачка и индукционно запечатване.

Всяка бутилка съдържа 120 твърди капсули и е опакована в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1514/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 8 февруари 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Нидерландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уеб портал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в профила на съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INREBIC 100 mg твърди капсули
федратиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа федратиниб дихидрохлорид монохидрат, еквивалентен на 100 mg федратиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

120 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

QR код, който да бъде включен
www.inrebic-eu-pil.com

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Бутилката да се държи плътно затворена, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1514/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

INREBIC

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

INREBIC 100 mg твърди капсули
федратиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа федратиниб дихидрохлорид монохидрат, еквивалентен на 100 mg федратиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

120 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Бутилката да се държи плътно затворена, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО(ЯТА) ЗА УПОТРЕБА

EU/1/20/1514/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Inrebic 100 mg твърди капсули федратиниб (fedratinib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Inrebic и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да приемете Inrebic
3. Как да приемате Inrebic
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Inrebic
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Inrebic и за какво се използва

Какво представлява Inrebic

Inrebic съдържа активното вещество федратиниб. Това е вид лекарство, известно като „инхибитор на протеинкиназата“.

За какво се използва Inrebic

Inrebic се използва за лечение на възрастни пациенти с увеличен далак или симптоми, свързани с миелофиброза, рядка форма на рак на кръвта.

Как действа Inrebic

Увеличеният далак е една от характеристиките на миелофиброзата. Миелофиброзата е нарушение на костния мозък, при което мозъкът се заменя от фиброзна тъкан. Така промененият мозък вече не може да произвежда достатъчно нормални кръвни клетки и в резултат далакът става значително уголемен. Чрез блокиране на действието на определени ензими (наречени „Янус-свързани кинази“) Inrebic може да намали размера на далака при пациенти с миелофиброза и да облекчи симптоми като висока температура, нощни изпотявания, болка в костите и загуба на тегло при пациенти с миелофиброза.

2. Какво трябва да знаете преди да приемете Inrebic

Не приемайте Inrebic

- ако сте алергични към федратиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете тези капсули и по време на лечението, ако имате някой от следните признаци или симптоми:

Заболяване, засягащо мозъка, наречено енцефалопатия, включително енцефалопатия на Вернике

- обърканост, загуба на памет или затруднено мислене; загуба на равновесие или затруднено ходене
 - проблеми с очите като произволно движение на очите, двойно виждане, замъглено зрение и загуба на зрение
- Това може да са признаци на заболяване на мозъка, наречено енцефалопатия, включително енцефалопатия на Вернике, която може да доведе до смърт. Свържете се незабавно с Вашия лекар, ако получите някой от тези признаци или симптоми.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт по време на лечението Ви

- ако чувствате силна умора, недостиг на въздух, имате бледа кожа или сърцебиене – това може да са признаци на нисък брой червени кръвни клетки.
- ако имате необичайно кървене или посиняване под кожата, по-дълго от обичайното кървене след вземане на кръв или кървене от венците – това може да са признаци на нисък брой тромбоцити в кръвта.
- ако имате чести или повтарящи се инфекции, които могат да бъдат признак за нисък брой на белите кръвни клетки.
- ако имате гадене, повръщане или диария.
- ако имате или сте имали бъбречни проблеми
- ако имате или сте имали чернодробни проблеми.
- ако имате или сте имали проблеми с панкреаса.

Следното е наблюдавано при друг подобен вид лекарство, използвано за лечение на ревматоиден артрит: сърдечни проблеми, кръвни съсиреци и рак. Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди или по време на лечението, ако:

- сте на възраст над 65 години. Пациентите на възраст 65 и повече години може да са изложени на повишен риск от сърдечни проблеми, включително инфаркт и някои видове рак
- имате или сте имали сърдечни проблеми
- имате или сте имали рак
- сте пушач или сте пушили в миналото
- преди сте имали кръвни съсиреци във вените на краката (дълбока венозна тромбоза) или белите дробове (белодробна емболия)
- получите внезапен задух или затруднено дишане, болки в гърдите или болки в горната част на гърба, подуване на крака или ръката, болки или чувствителност в крака, или зачервяване или промяна в цвета на крака или ръката, тъй като това може да са признаци на кръвни съсиреци във вените
- забележите нови образувания по кожата или промени в съществуващи образувания. Вашият лекар може да Ви препоръча да правите редовни прегледи на кожата, докато приемате Inrebic.

Вашият лекар ще обсъди с Вас дали Inrebic е подходящ за Вас.

Кръвни изследвания

Преди и по време на лечението ще Ви бъдат направени кръвни изследвания за проверка на нивата на Вашите кръвни клетки (червени кръвни клетки, бели кръвни клетки и тромбоцити) и функцията на черния дроб и панкреаса.

Преди лечението ще Ви бъде направено кръвно изследване за проверка на нивото на витамин B1. Вашият лекар ще Ви каже също да приемате допълнително ежедневно доза 100 mg

витамин В1 по време на лечението. Вашият лекар може също да изиска допълнителни кръвни изследвания за проверка на нивото на витамин В1 по време на лечението.

Може Вашият лекар да коригира дозата или да спре лечението въз основа на резултатите от кръвните изследвания.

Деца и юноши

Inrebic не трябва да се използва при деца или младежи под 18-годишна възраст, защото това лекарство не е проучвано в тази възрастова група.

Други лекарства и Inrebic

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това се налага, защото Inrebic може да повлияе на начина, по който действат някои лекарства. Освен това някои други лекарства може да повлияят на начина, по който действа Inrebic.

Следните лекарства може да увеличат риска от нежелани реакции на Inrebic:

- кетоконазол, флуконазол (използвани за лечение на гъбични инфекции);
- флувоксамин (използван за лечение на депресия);
- ритонавир (използван за лечение на ХИВ инфекции/СПИН).

Следните лекарства може да намалят ефективността на Inrebic:

- рифампицин (използван за лечение на туберкулоза (ТБ) и някои други инфекции);
- фенитоин (използван за лечение на епилепсия и контрол на припадъци или гърчове);
- ефавиренц (използван за лечение на ХИВ инфекции/СПИН).

Inrebic може да повлияе на други лекарства:

- мидазлам (използван за подпомагане на съня или за облекчаване на тревожност);
- омепразол (използван за лечение на стомашни проблеми);
- метопролол (използван за лечение на стенокардия или високо кръвно налягане);
- метформин (използван за понижаване нивата на кръвната захар);
- също така симвастатин, S-мефенитоин и декстрометорфан.

Вашият лекар ще реши дали дозата трябва да бъде променена.

Също така кажете на Вашия лекар, ако наскоро Ви е била правена операция или ако ще Ви бъде правена операция или процедура, тъй като Inrebic може да взаимодейства с някои успокоителни.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Не приемайте Inrebic по време на бременност. Ако сте в състояние да забременеете, трябва да използвате ефективна контрацепция, докато приемате тези капсули, и да избягвате забременяване в продължение на поне един месец след последната доза.

Не кърмете, докато приемате Inrebic и най-малко един месец след последната доза, тъй като не е известно дали това лекарство преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Ако се почувствате замаяни, не шофирайте и не работете с машини, докато тези нежелани реакции изчезнат.

Inrebic съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Inrebic

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е 400 mg (четири 100 mg капсули) през устата веднъж дневно.

Ще Ви бъдат направени кръвни изследвания преди и докато вземате това лекарство, за да се наблюдава напредъкът Ви. Вашият лекар ще Ви каже също да приемате допълнително ежедневно доза 100 mg витамин B1 по време на лечението (вижте точка 2 „Кръвни изследвания“).

Ако получите определени нежелани реакции, докато приемате Inrebic (вижте точка 4), Вашият лекар може да намали дозата Ви или да прекъсне или да спре лечението.

При приемане на тези капсули

- поглъщайте капсулите цели, за предпочитане с вода.
- не отваряйте, не чупете и не дъвчете капсулите.
- капсулите могат да бъдат приемани със или без храна, но е за предпочитане да ги приемате с храна, за да избегнете гадене или повръщане.

Трябва да продължите да приемате Inrebic толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар. Това е дългосрочно лечение.

Ако сте приели повече от необходимата доза Inrebic

Ако случайно вземете прекалено много капсули Inrebic или по-висока доза, отколкото трябва, свържете се веднага с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете Inrebic

Ако пропуснете доза или повърнете след вземане на капсула, пропуснете пропуснатата доза и вземете следващата си планирана доза в обичайното за Вас време на следващия ден. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата или повърната капсула.

Ако сте спрели приема на Inrebic

Не спирайте приема на Inrebic, освен ако Вашият лекар не Ви каже да направите това.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Кажете незабавно на Вашия лекар, ако забележите някой от следните симптоми, които могат да бъдат признак за сериозно заболяване, което засяга мозъка, наречено енцефалопатия (включително енцефалопатия на Вернике):

- обърканост, загуба на памет или затруднено мислене,
- загуба на равновесие или затруднено ходене,
- проблеми с очите като двойно виждане, замъглено зрение, загуба на зрение или произволно движение на очите.

Ако получите някакви други нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Те могат да включват:

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Ниски нива на червени кръвни клетки, които могат да причинят умора, задух, бледа кожа или сърцебиене (*анемия*)
- Намаляване на тромбоцитите в кръвта, което може да стане причина да кървите или да получавате синини по-лесно (*тромбоцитопения*)
- Намаляване на белите кръвни клетки (*неутропения*), понякога с повишена температура. Ниските нива на белите кръвни клетки могат да намалят способността Ви за борба с инфекциите
- Гадене или повръщане
- Диария
- Запек
- Кървене
- Инфекция на пикочните пътища
- Главоболие
- Мускулни спазми
- Умора или слабост (*астения*)
- Промени в резултатите от кръвните изследвания (*повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишен креатинин в кръвта, повишаване на нивата на амилазата и липазата*) Това може да са признаци на проблеми с черния дроб, бъбреците или панкреаса.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Замаяност
- Повишаване на кръвното налягане (*хипертония*)
- Лошо храносмилане (*диспепсия*)
- Болка в костите
- Болка в крайниците – ръцете или краката
- Повишаване на телното
- Болезнено уриниране

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Ingrebic

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и върху етикета на бутилката след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Бутилката да се държи плътно затворена, за да се предпази от влага.

Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Inrebic

- Активното вещество е федратиниб. Всяка твърда капсула съдържа федратиниб дихидрохлорид монохидрат еквивалент на 100 mg федратиниб.
- Други съставки:
 - Капсулно съдържимо: силисцирана микрокристална целулоза (съдържа микрокристална целулоза (E460) и силициев диоксид, колоиден безводен (E551)) и натриев стеарилфумарат (вижте точка 2, „Inrebic съдържа натрий“).
 - Състав на капсулата: желатин (E441), титанов диоксид (E171) и червен железен оксид (E172).
 - Печатно мастило: шеллак (E904), титанов диоксид (E171) и пропиленгликол (E1520).

Как изглежда Inrebic и какво съдържа опаковката

- Inrebic са червеникаво-кафяви капсули, с големина 21,4 – 22,0 mm, с отпечатано „FEDR“ върху капачето и „100 mg“ върху тялото с бяло мастило.
- Капсулите са опаковани в бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE), с индукционно запечатване и полипропиленова защитена от деца капачка. Всяка бутилка съдържа 120 капсули и е опакована в картонена кутия.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000
vistor@vistor.is
medical.information@bms.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.

Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)

medinfo.greece@bms.com**Sverige**

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag

Tel: + 46 8 704 71 00

medinfo.sweden@bms.com**Latvija**

Swixx Biopharma SIA

Tel: + 371 66164750

medinfo.latvia@swixxbiopharma.com**Дата на последно преразглеждане на листовката****Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Подробна информация за това лекарство е достъпна и чрез сканиране на QR кода върху външната опаковка със смартфон. Същата информация е предоставена на следния URL: www.inrebic-eu-pil.com