

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8. pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Inrebic 100 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg fedratinibet tartalmaz kemény kapszulánként (fedratinib-dihidroklorid-monohidrát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1. pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

Vörösesbarna, 21,4–22,0 mm-es (0-s méretű), áttetsző kapszulák, fehér tintával nyomtatott „FEDR” felirattal a kapszulahéj felső részén és „100 mg” felirattal a kapszulahéj alsó részén.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1. Terápiás javallatok

Az Inrebic olyan primer myelofibrosisban, polycythaemia vera utáni myelofibrosisban vagy essentialis thrombocythaemia utáni myelofibrosisban szenvedő felnőttek betegséggel összefüggő splenomegáliájának vagy tüneteiknek kezelésére javallott, akik korábban nem kaptak Janus-asszociált kináz (JAK)-gátlót, vagy akiket korábban ruxolitinnel kezeltek.

4.2. Adagolás és alkalmazás

Az Inrebic-kezelést a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

Azoknak a betegeknek, akik az Inrebic-kezelés megkezdése előtt ruxolitinnel kezelést kapnak, a ruxolitinnel adagolását a ruxolitinnel alkalmazási előírása szerint kell csökkenteniük, majd abbahagyniuk.

A tiamin (B1-vitamin)-szintet, a teljes vérképet, a májfunkciót, az amiláz/lipáz-szintet, a vér karbamid-nitrogén-szintjét (BUN) és a kreatininszintet az Inrebic-kezelés megkezdése előtt, a kezelés alatt rendszeresen és amikor klinikailag indokolt, ellenőrizni kell. Az Inrebic-kezelést nem szabad elkezdeni tiaminhiányos betegnél, amíg a tiaminszintek nem normalizálódnak (lásd 4.4 pont). Az Inrebic-kezelés megkezdése nem javasolt azoknál a betegeknél, akiknél a kiindulási thrombocytaszám $50 \times 10^9/l$ alatt és az abszolút neutrophilszám (ANC) $1,0 \times 10^9/l$ alatt van.

Javasolt a kezelés első 8 hetében profilaktikus antiemetikumokat alkalmazni a helyi gyakorlatnak megfelelően, majd ezt követően folytatni, amennyiben klinikailag indokolt (lásd 4.4 pont). Az Inrebic magas zsírtartalmú étellel történő alkalmazása csökkentheti a hányinger és hányás előfordulását.

Az Inrebic javasolt dózisa 400 mg, naponta egyszer.

A kezelés addig folytatódhat, amíg a betegnek klinikai előnye származik belőle. A dózismódosításokat a hematológiai és nem hematológiai toxicitások miatt mérlegelni kell (1. táblázat). Az Inrebic-kezelést abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akik nem tolerálják a napi 200 mg-os dózist.

Ha egy dózis kimaradt, a betegnek csak a következő napon, az előírt dózist kell bevennie. Nem szabad újabb kapszulákat bevenni a kihagyott dózis pótlására.

A dózis módosítása

A hematológiai toxicitások, a nem hematológiai toxicitások és a Wernicke-encephalopathia (WE) kezelése miatti dózismódosítások az 1. táblázatban láthatók.

A tiaminszintek fenntartása

A kezelés megkezdése előtt és a kezelés során a tiaminszinteket helyre kell állítani, ha alacsonyak. A kezelés során a tiaminszintet rendszeresen (pl. havonta az első 3 hónapban, majd ezután 3 havonta) és klinikailag indokolt esetben (lásd 4.4 pont) ellenőrizni kell.

Dózismódosítások erős CYP3A4-gátlók egyidejű alkalmazásakor

Ha erős CYP3A4-gátlók egyidejűleg alkalmazása nem kerülhető el, az Inrebic dózisát 200 mg-ra kell csökkenteni. A betegeket (pl. legalább hetente) gondosan monitorozni kell a biztonságosság szempontjából (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Abban az esetben, amikor az erős CYP3A4 inhibitorral történő együttes alkalmazás megszakításra kerül, az Inrebic dózisát napi egyszeri 300 mg-ra kell emelni a CYP3A4 inhibitor abbahagyását követő első két hétben, majd napi egyszeri 400 mg-ra, a tolerálhatóságtól függően. Szükség szerint további dózismódosításokat kell végezni az Inrebic-kel kapcsolatos biztonságosság és hatásosság monitorozása alapján.

Dózis-újraemelés

Ha az Inrebic miatti, dóziscsökkentést eredményező nemkívánatos reakciót hatékony kezeléssel kontrollálják, és a toxicitás legalább 28 napja megszűnt, akkor a dózisszint havonta egy dózisszinttel emelhető az eredeti dózisszintig. A dózis újraemelése nem javasolt, ha a dóziscsökkentés a 4. fokozatú nem hematológiai toxicitás, ≥ 3 . fokozatú az alanin-aminotranszferáz szintjének (ALAT, azaz SGPT), az aszpartát-aminotranszferáz szintjének (ASAT, azaz SGOT) vagy az összbilirubin szintjének emelkedése vagy a 4. fokozatú hematológiai toxicitás kiújulása miatt történt.

1. táblázat: A hematológiai és nem hematológiai, a kezelés során fellépő toxicitások miatti dóziscsökkentések és a Wernicke-encephalopathia kezelése

Hematológiai toxicitás	Dóziscsökkentés
3-as fokozatú thrombocytopenia aktív vérzéssel (thrombocytaszám $<50 \times 10^9/l$) vagy 4-es fokozatú thrombocytopenia (thrombocytaszám $<25 \times 10^9/l$)	Szakítsa meg az Inrebic adagolását, amíg a thrombocytopenia ≤ 2 -es fokozatúra (thrombocytaszám $<75 \times 10^9/l$) vagy a kiindulási értékre nem javul. Kezdje újra az adagolást az utolsó napi dózisonál 100 mg-mal kisebb dózissal.
4. fokú neutropenia (abszolút neutrophilszám [ANC] $<0,5 \times 10^9/l$)	Szakítsa meg az Inrebic adagolását, amíg a neutropenia ≤ 2 -es fokozatúra (ANC $< 1,5 \times 10^9/l$) vagy a kiindulási értékre nem javul. Kezdje újra az adagolást az utolsó napi dózisonál 100 mg-mal kisebb dózissal. Granulocita növekedési faktorok az orvos belátása szerint alkalmazhatók (lásd 4.4 és 4.5 pont).

3-as és magasabb fokozatú anaemia, transfúzió indokolt (hemoglobinszint < 8,0 g/dl)	Szakítsa meg az Inrebic adagolását, amíg az anaemia \leq 2-es fokozatúra (hemoglobinszint < 10,0 g/dl) vagy a kiindulási értékre nem javul. Kezdje újra az adagolást az utolsó napi dózissal 100 mg-mal kisebb dózissal.
4-es fokozatú hematológiai toxicitás kiújulása	Az Inrebic-kezelés abbahagyása, az orvos megítélése szerint.
Nem hematológiai toxicitás	Dóziscsökkentés
\geq 3-as fokozatú hányinger, hányás vagy hasmenés, amely nem reagál a szupportív intézkedésekre 48 órán belül	Szakítsa meg az Inrebic adagolását, amíg a tünetek \leq 1-es fokozatúra vagy a kiindulási állapotra nem javulnak. Kezdje újra az adagolást az utolsó napi dózissal 100 mg-mal kisebb dózissal.
\geq 3. fokozatú SGPT/SGOT (ALAT/ASAT)-szint (> 5,0–20,0× a normál tartomány felső határa [ULN]) vagy bilirubinszint (> 3,0–10,0 ULN) emelkedése	Szakítsa meg az Inrebic adagolását a toxicitás \leq 1-es fokozatúra (SGOT/SGPT, ASAT/ALAT > ULN – 3,0×ULN vagy bilirubin > ULN – 1,5×ULN) javulásáig vagy a kiindulási értékre való csökkenésig. Kezdje újra az adagolást az utolsó napi dózissal 100 mg-mal kisebb dózissal. Az SGPT, SGOT (ALAT, ASAT) és bilirubin (összes és direkt) szintjeit monitorozni kell 2 hetente, a dóziscsökkentést követően legalább 3 hónapig. Ha 3-as vagy magasabb fokozatú emelkedés ismét előfordul, hagyja abba az Inrebic-kezelést.
\geq 3. fokozatú amilázszint- vagy lipázszint-emelkedés (> 2,0–5,0×ULN)	Szakítsa meg az Inrebic adagolását, amíg a toxicitás 1-es fokozatúra (> ULN - 1,5×ULN) nem javul vagy a kiindulási értékre nem csökken. Kezdje újra az adagolást az utolsó napi dózissal 100 mg-mal kisebb dózissal. A dóziscsökkentést követően legalább 3 hónapon át, 2 hetente ellenőrizze az amiláz vagy a lipáz szintjét. Ha 3-as vagy magasabb fokozatú emelkedés ismét előfordul, hagyja abba az Inrebic-kezelést.
\geq 3-as fokozatú egyéb nem hematológiai toxicitások	Szakítsa meg az Inrebic adagolását, amíg a toxicitás \leq 1-es fokozatúra javul vagy a kiindulási értékre nem csökken. Kezdje újra az adagolást az utolsó napi dózissal 100 mg-mal kisebb dózissal.
A tiaminszint és a Wernicke-encephalopathia (WE) kezelése	Dóziscsökkentés
A normális tartomány (74–222 nmol/l)* alatti, de \geq 30 nmol/l-es tiaminszint esetén, a WE jelei vagy tünetei nélkül	Szakítsa meg az Inrebic-kezelést. Napi 100 mg dózis <i>per os</i> tiamint alkalmazzon, amíg a tiaminszintek vissza nem térnek a normál tartományba*. Fontolja meg az Inrebic-kezelés újraindítását, ha a tiaminszint a normál tartományon* belül van.
< 30 nmol/l-es tiaminszint esetén, a WE jelei vagy tünetei nélkül	Szakítsa meg az Inrebic-kezelést. Kezdje meg a parenterálisan alkalmazott tiamin-kezelést terápiás dózisokban, amíg a tiaminszintek vissza nem térnek a normál tartományba*. Fontolja meg az Inrebic-kezelés újraindítását, ha a tiaminszint a normál tartományon* belül van.

A WE jelei vagy tünetei esetén, a tiaminszinttől függetlenül

Hagyja abba az Inrebic-kezelést, és azonnal adjon parenterálisan tiamint, terápiás dózisban.

*a tiaminszint normál tartománya az alkalmazott laboratóriumi módszer függvényében eltérő lehet.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance [CLCr] 15 ml/perc – 29 ml/perc Cockcroft-Gault [C-G] képlet alapján) a dózist 200 mg-ra kell csökkenteni. Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (CLCr 30 ml/perc – 89 ml/perc C-G képlet alapján) a kezdő dózis módosítása nem ajánlott. Az expozíció potenciális növekedése miatt a már fennálló, közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a biztonságosságot legalább hetente ellenőrizni kell, és ha szükséges, a mellékhatások alapján módosítani kell a dózist.

Májkárosodás

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták az Inrebic farmakokinetikát. Kerülni kell az Inrebic alkalmazását súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh C osztály vagy az összbilirubin >3-szoros ULN és bármilyen SGOT (ASAT)-szint emelkedés). Enyhe-közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a kezdő dózis módosítása nem szükséges.

Idősek

Nincs szükség további dózismódosításra idős betegeknél (> 65 éves kor).

Gyermekek és serdülők

Az Inrebic biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Az Inrebic szájon át történő alkalmazásra való.

A kapszulát nem szabad felnyitni, feltörni vagy szétrágni. Egészben, lehetőleg vízzel kell lenyelni, és étkezéstől függetlenül is bevehető. Magas zsírtartalmú étellel történő együttes alkalmazása csökkentheti a hányinger és hányás előfordulási gyakoriságát; ezért javasolt étkezés közben bevenni.

4.3. Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1. pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Terhesség (lásd 4.6 pont).

4.4. Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Encephalopathia, beleértve a Wernicke-encephalopathiát

Az Inrebicet szedő betegeknél súlyos és halálos encephalopathia eseteit jelentették, beleértve a Wernicke-encephalopathiát is. A Wernicke-encephalopathia a tiamin (B1-vitamin) hiányából eredő neurológiai vészhelyzet. A Wernicke-encephalopathia jelei és tünetei közé tartozhat az ataxia, a mentális állapot megváltozása és a szemizombénulás (pl. nystagmus, diplopia). A mentális állapotban bekövetkező bármilyen változás, a confusio vagy memóriazavar felveti az encephalopathia lehetőségét, beleértve a Wernicke-encephalopathiát is, és teljes körű kivizsgálást igényel, beleértve a neurológiai vizsgálatot, a tiaminszintek meghatározását és a képalkotó eljárásokat (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Az Inrebic-kezelés megkezdése előtt, a kezelés ideje alatt időszakosan (pl. az első 3 hónapban havonta, majd azt követően 3 havonta), valamint klinikailag indokolt esetben a betegek tiaminszintjét és tápláltsági állapotát meg kell vizsgálni. A tiaminhiányos betegeknél nem szabad Inrebic-kezelést kezdeni. A kezelés megkezdése előtt és a kezelés során a tiaminszinteket helyre kell állítani, ha

alacsonyak. Ha encephalopathia gyanúja merül fel, az Inrebic-kezelést azonnal abba kell hagyni, és parenterálisan adott tiamin-kezelést kell kezdeni, miközben minden lehetséges okot mérlegelni kell. A tünetek megszűnéséig vagy javulásáig és a tiaminszint normalizálódásáig monitorozni kell a beteget (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Anaemia, thrombocytopenia és neutropenia

Az Inrebic-kezelés anaemiát, thrombocytopeniát és neutropeniát okozhat. A teljes vérképet ellenőrizni kell a kezelés kezdetén, a kezelés során rendszeresen és ha klinikailag indokolt (lásd 4.2 és 4.8 pont). Az Inrebic-et nem vizsgálták olyan betegeknél, akiknél a kiindulási thrombocytaszám $50 \times 10^9/l$ alatti és az abszolút neutrophilszám $1,0 \times 10^9/l$ alatti.

Anaemia

Az anaemia általában a kezelés első 3 hónapjában jelentkezik. A kezelés kezdetén 10,0 g/dl alatti hemoglobinszinttel rendelkező betegeknél nagyobb valószínűséggel alakul ki 3-as vagy magasabb fokozatú anaemia a kezelés során, ezért ezeket a betegeket gondosan monitorozni kell (pl. hetente egyszer az első hónapban a hemoglobinszint javulásáig). Az anaemiás betegeknél transzfúzióra lehet szükség. Megfontolandó a dóziscsökkentés azoknál a betegeknél, akiknél anaemia alakul ki, különösen azoknál, akik vörösvértest-transzfúzió dependenssé válnak (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Thrombocytopenia

A thrombocytopenia általában a kezelés első 3 hónapjában jelentkezik. A kezelés kezdetén alacsony thrombocytaszámmal ($< 100 \times 10^9/l$) rendelkező betegeknél nagyobb valószínűséggel alakul ki 3-as vagy magasabb fokozatú thrombocytopenia a kezelés alatt, ezért ezeket a betegeket gondosan monitorozni kell (pl. hetente egyszer az első hónapban a thrombocytaszám javulásáig) (lásd 4.2 és 4.8 pont). A thrombocytopenia általában reverzibilis, és általában szupportív kezeléssel, például az adagolás megszakításával, dóziscsökkentéssel és/vagy thrombocyta-transzfúzióval kezelhető, ha szükséges. A betegeket tájékoztatni kell a thrombocytopeniával összefüggésben kialakuló vérzés fokozott kockázatáról.

Neutropenia

A neutropenia általában reverzibilis volt, és az Inrebic-kezelés átmeneti felfüggesztésével kezelhető volt (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Emésztőrendszeri események

Az émelygés, a hányás és a hasmenés a leggyakoribb mellékhatások közé tartoznak az Inrebic-kezelésben részesülő betegeknél. A legtöbb mellékhatás 1. vagy 2. fokozatú, és általában a kezelés első 2 hetében fordul elő. Megfelelő profilaktikus antiemetikus terápia (pl. 5-HT₃ receptor antagonisták) adása mérlegelendő az Inrebic-kezelés alatt. A hasmenést a tünetek első jelentkezésekor azonnal hasfogó gyógyszerekkel kell kezelni. 3-as vagy magasabb fokozatú hányinger, hányás és hasmenés esetén, amelyek nem reagálnak a szupportív intézkedésekre 48 órán belül, az Inrebic adagolását fel kell függeszteni, amíg a tünet 1-es vagy annál alacsonyabb fokozatúra/kiindulási szintre nem csökken. Az adagolást az utolsó napi dózisonál 100 mg-mal kisebb dózissal kell újratekenni. A tiaminszintet monitorozni kell és szükség szerint helyre kell állítani a tiaminszinteket (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Májtoxicitás

Inrebic-kezeléssel összefüggésben beszámoltak az SGPT és SGOT (ALAT és ASAT) szintjének emelkedéséről, illetve egy esetben májelégtelenségről. A betegeknél a kezelés kezdetén, az első 3 hónapban legalább havonta, a kezelés alatt rendszeresen és klinikailag indokolt esetben ellenőrizni kell a májfunkciót. Megfigyelt toxicitás után a betegeket legalább 2 hetente ellenőrizni kell a rendeződésig. Az SGPT és SGOT (ALAT, ASAT) szintjeinek emelkedései dózismódosításokkal vagy a kezelés végleges abbahagyásával általában reverzibilisek voltak (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Emelkedett amiláz- vagy lipázszintek

Inrebic-kezeléssel összefüggésben beszámoltak az amiláz és/vagy a lipáz szintjeinek emelkedéséről, és egy esetben pancreatitist jelentettek. A betegeknél a kezelés kezdetén, az első 3 hónapban legalább havonta, a kezelés alatt rendszeresen és klinikailag indokolt esetben ellenőrizni kell az amiláz- és a

lipázszintet. Megfigyelt toxicitás után a betegeket legalább 2 hetente ellenőrizni kell a rendeződésig. A 3. vagy magasabb fokozatú amiláz- és/vagy lipázszint-emelkedés esetében dózismódosítás javasolt (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Emelkedett kreatininszint

Az Inrebic-kezelés során a kreatininszint emelkedéséről számoltak be (lásd 4.8 pont). A betegeknél a kezelés kezdetén, az első 3 hónapban legalább havonta, a kezelés alatt rendszeresen és klinikailag indokolt esetben ellenőrizni kell a kreatininszintet. Súlyos vesekárosodás esetén (CLcr 15 ml/perc – 29 ml/perc C-G képlet alapján) javasolt a dózis módosítása (lásd 4.2 pont).

Interakciók

Az Inrebic és az erős CYP3A4-gátlók egyidejű alkalmazása növeli az Inrebic expozícióját. Az Inrebic megnövekedett expozíciója növelheti a mellékhatások kialakulásának kockázatát. Az erős CYP3A4-gátlók helyett megfontolandó olyan más gyógyszerek alkalmazása, amelyek nem gátolják erősen a CYP3A4-aktivitást. Ha az erős CYP3A4-gátlók nem cserélhetők le, az Inrebic dózist csökkenteni kell erős CYP3A4-gátlókkal (pl. ketokonazol, ritonavir) történő alkalmazás esetén. A betegeket gondosan monitorozni kell (pl. legalább hetente) a biztonságosság szempontjából. Közepes erősségű CYP3A4-gátló hosszán tartó együttes alkalmazása esetén biztonságosság szempontjából szoros monitorozás szükséges, illetve a mellékhatásoktól függően dózismódosítás válhat szükségessé (lásd 4.2 és 4.5 pont).

A CYP3A4-et és CYP2C19-et egyidejűleg gátló szerek (pl. flukonazol, fluvoxamin) vagy a CYP3A4- és CYP2C19-gátlók együttes alkalmazása növelheti az Inrebic expozícióját, és kerülendő az Inrebic-kezelést kapó betegeknél (lásd 4.5 pont).

A CYP3A4-et erősen vagy közepesen indukáló szerek (pl. fenitoin, rifampicin, efavirenz) csökkenthetik az Inrebic-expozíciót, és kerülendők az Inrebic-kezelést kapó betegeknél (lásd 4.5 pont).

Ha az Inrebic-et CYP3A4-szubsztráttal (pl. midazolám, szimvasztatin), CYP2C19-szubsztráttal (pl. omeprazol, S-mefenitoin) vagy CYP2D6-szubsztráttal (pl. metoprolol, dextrometorfán) együtt alkalmazni, akkor szükség szerint el kell végezni az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek dózismódosítását a biztonságosság és hatásosság szoros monitorozása mellett (lásd 4.5 pont).

Az Inrebic hemopoetikus növekedési faktorokkal történő együttes alkalmazását nem vizsgálták. Az együttes alkalmazás biztonságossága és hatásossága nem ismert (lásd 4.5 és 4.2 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek

A 75 éves és annál idősebb korcsoportban szerzett tapasztalatok korlátozottak. A klinikai vizsgálatokban az Inrebic-kezelést kapó betegek 13,8%-a (28/203) volt 75 éves és idősebb, és a kezelés megszakításához vezető súlyos mellékhatások és mellékhatások gyakrabban fordultak elő közöttük.

Segédanyagok

Az Inrebic kapszula kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz dózisonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5. Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatása a fedratinibre

A fedratinibet *in vitro* több CYP enzim metabolizálja, amiben a CYP3A4 játszik predomináns szerepet és a CYP2C19 valamint a flavintartalmú monooxygenázok (FMO-k) kisebb szerepet.

Erős és közepes erősségű CYP3A4-gátlók

A ketokonazol (erős CYP3A4-gátló: naponta kétszer 200 mg) és az egyszeri dózisban alkalmazott fedratinib (300 mg) együttes alkalmazása a plazmakoncentráció-idő görbe alatti területet a nulla időponttól a végtelenig (AUC_{inf}) körülbelül háromszorosára növelte (lásd 4.2 pont).

A fiziológiai alapú farmakokinetikus (PBPK) szimulációkra alapozva a közepes erősségű CYP3A4 inhibitorok, eritromicin (napi három alkalommal 500 mg) adagolása napi egy alkalommal történő 400 mg fedratinib adagolásával együtt előreláthatólag a fedratinib AUC-értékét dinamikus egyensúlyi állapotban 1,2-szeresére, míg diltiazem (napi két alkalommal 120 mg) adagolása 1,1-szeresére növeli. A közepes erősségű CYP3A4-gátló hosszú ideig tartó együttes alkalmazása esetén nem zárható ki mellékhatások jelentkezése.

A CYP3A4 és CYP2C19 egyidejű gátlása

A CYP3A4-et és CYP2C19-et egyszerre gátló szerekkel vagy a CYP3A4- és CYP2C19-gátlók kombinációjával történő egyidejű alkalmazásának hatását a fedratinib farmakokinetikájára nem vizsgálták. A PBPK szimulációk arra utalnak, hogy egy kettős, CYP3A4- és CYP2C19-gátló egyidejű alkalmazása a fedratinib egyszeri dóziséval körülbelül négyszeresére növelheti a fedratinib AUC_{inf} -értékét, és a helyzet változhat a többszöri dózisú fedratinib adagolásával a CYP enzim autoinhibíció és az autoindukció komplex kölcsönhatása miatt. A CYP3A4-et és CYP2C19-et egyidejűleg gátló szerek (pl. flukonazol, fluvoxamin), vagy a CYP3A4- és CYP2C19-gátlók együttes alkalmazása növelheti a fedratinib-expozíciót, ezért a fedratinibet kapó betegeknél kerülendő.

Erős és közepes erősségű CYP3A4-induktorok

Rifampicinnel (erős CYP3A4-induktor: naponta egyszer 600 mg) történő együttes alkalmazás egyszeri dózisban (500 mg) alkalmazott fedratinib esetén a fedratinib AUC_{inf} -értékét körülbelül 80%-kal, míg efavirenzzel (közepes erősségű CYP3A4-induktor: naponta egyszer 600 mg) történő együttes alkalmazás körülbelül 50%-kal csökkentette.

Protonpumpa-gátlók

A pantoprazol (protonpumpa-gátló: naponta 40 mg) és a fedratinib egyszeri dózisának (500 mg) együttes alkalmazása klinikailag nem szignifikáns mértékben (1,15-szeresen) növelte a fedratinib AUC_{inf} -értékét. Ezért a gyomor pH-értékének emelkedése a fedratinib-expozícióra várhatóan nincs klinikailag jelentős hatással, és nincs szükség dózismódosításra a fedratinib és a gyomor pH-értékét növelő szerek egyidejű alkalmazása esetén.

A fedratinib hatása más gyógyszerekre

Az enzimekre gyakorolt hatások: CYP3A4-, CYP2C19- vagy CYP2D6-szubsztrátok

A fedratinib egyidejű alkalmazása a CYP3A4-szubsztrát midazolámmal (2 mg), a CYP2C19-szubsztrát omeprazollal (20 mg) és a CYP2D6-szubsztrát metoprolollal (100 mg) 3,8-szorosára növeli a midazolám, 2,8-szeresére az omeprazol és 1,8-szorosára a metoprolol AUC_{inf} -értékét, valamint 1,8-szorosára növeli a midazolám csúcskoncentrációját (C_{max}), 1,1-szeresére az omeprazolét, és 1,6-szorosára a metoprololét. Ezért szükség szerint módosítani kell a CYP3A4-, CYP2C19- vagy CYP2D6-szubsztrát gyógyszerek dózisát a biztonságosság és hatásosság szoros monitorozásával.

Transzporterekre gyakorolt hatások

In vitro vizsgálatokban a fedratinib gátolja a P-glikoproteint (P-gp), a mellrák rezisztencia fehérje (BCRP), a multidrog és toxin kiválasztó (MATE)1, MATE2-K, organikus anion transzportáló polipeptid (OATP)1B1, OATP1B3 és az organikus kation transzportáló polipeptid (OCT)2 transzportereket. A fedratinib *in vivo* hatását a transzporterek szubsztrátjaira nem vizsgálták. A transzporterek érzékeny szubsztrátjai közé tartozó, szűk terápiás indexű szerek esetén elővigyázatosság javasolt.

Hemopoetikus növekedési faktorok

A hemopoetikus növekedési faktorok és a fedratinib egyidejű alkalmazását nem vizsgálták. Nem ismert, hogy a fedratinib által kifejtett JAK-gátlás csökkenti-e a hemopoetikus növekedési faktorok hatásosságát, vagy a hemopoetikus növekedési faktorok befolyásolják-e a fedratinib hatásosságát (lásd 4.2 és 4.4 pont).

4.6. Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás

A fogamzóképes nőknek javasolt az Inrebic-kezelés alatt a teherbeesés elkerülése, és hatékony fogamzásgátlás alkalmazása az Inrebic-kezelés alatt és az utolsó dózis után még legalább 1 hónapig.

Terhesség

Az Inrebic terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során reprodukció toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont); ezekben a vizsgálatokban az expozíció alacsonyabb volt, mint az emberi expozíció az ajánlott dózisznál. Hatásmechanizmusa alapján az Inrebic magzati károsodást okozhat. Az Inrebic a JAK-gátlók gyógyszercsoportjába tartozik, amelyekről vemhes patkányoknál és nyulaknál kimutatták, hogy embrio-fötális mortalitást és teratogenitást okoznak klinikailag releváns expozíciók esetén. Az Inrebic alkalmazása ellenjavallt terhesség alatt (lásd 4.3 pont). Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó dózist követően még legalább egy hónapon keresztül. Ha az Inrebic-et terhesség alatt alkalmazzák, vagy ha a beteg teherbe esik a gyógyszer szedése során, a beteget figyelmeztetni kell a magzatra gyakorolt lehetséges veszélyekre.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a fedratinib vagy a fedratinib metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált gyermekekre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

A nők nem szoptathatnak az Inrebic-kezelés alatt és az Inrebic utolsó dózisa után még legalább 1 hónapig.

Termékenység

A fedratinib humán termékenységre gyakorolt hatásáról nem állnak rendelkezésre adatok. Klinikailag releváns expozíciós szinteken nem állnak rendelkezésre adatok az állatok termékenységére gyakorolt hatásokról (lásd 5.3 pont).

4.7. A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Inrebic kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Azoknak a betegeknek, akik az Inrebic bevétele után szédülést tapasztalnak, tartózkodniuk kell a vezetéstől vagy a gépek kezelésétől.

4.8. Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az Inrebic általános biztonságossági információit 608 olyan betegnél értékelték, akik I., II. és III. fázisú klinikai vizsgálatokban folyamatosan kaptak Inrebic-et.

Elsődleges vagy másodlagos myelofibrosis (JAKARTA, JAKARTA2, ARD11936)

Primer myelofibrosisban (MF), polycythaemia vera utáni myelofibrosisban (post-PV MF) vagy essentialis thrombocythemia utáni myelofibrosisban (post-ET MF) szenvedő, 400 mg Inrebic-kel kezelt betegekkel (N=203), beleértve a korábban ruxolitinibet kapó betegeket is (N=97; JAKARTA2), végzett klinikai vizsgálatok során a kezelés medián hossza 35,6 hét volt (0,7 héttől 114,6 hétig terjedően), és az elkezdett ciklusok (1 ciklus = 28 nap) medián száma 9 ciklus volt. A 203 beteg 63%-a kapta legalább 6 hónapig, és 38%-a legalább 12 hónapig a gyógyszert.

A klinikai vizsgálatokban 400 mg-os Inrebic dózissal kezelt, MF-ben szenvedő 203 beteg közül a leggyakoribb nem hematológiai mellékhatások a hasmenés (67,5%), a hányinger (61,6%) és a hányás (44,8%) voltak. A laboratóriumi értékek alapján a leggyakoribb hematológiai mellékhatások az anaemia (99,0%) és a thrombocytopenia (68,5%) voltak (2. táblázat). A 400 mg-mal kezelt MF-ban szenvedő betegeknél a leggyakoribb súlyos mellékhatások az anaemia (2,5% a jelentett nemkívánatos események és nem a laboratóriumi értékek alapján) és a hasmenés (1,5%) voltak. A nemkívánatos esemény miatti végleges abbahagyás, ok-okozati összefüggéstől függetlenül, a 400 mg Inrebic-et kapó betegek 24%-ánál fordult elő.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatok során a kezelés teljes időtartama alatt jelentkező mellékhatásokat (2. táblázat) MedDRA szervrendszeri osztályonként soroljuk fel. Minden szervrendszeri osztályon belül a mellékhatások gyakoriság szerint vannak rangsorolva, a leggyakoribb reakciókkal kezdve. A mellékhatások előfordulási gyakoriságainak meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból a gyakoriság nem állapítható meg).

2. táblázat: Az összes mellékhatás a szervrendszerek és előnyben részesített kifejezések feltüntetésével

Szervrendszer	Nemkívánatos reakció	Minden súlyossági fokozatú mellékhatást figyelembe véve meghatározott gyakorisági kategória
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Húgyúti fertőzés	Nagyon gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anaemia ^a	Nagyon gyakori
	Thrombocytopenia ^a	Nagyon gyakori
	Neutropenia ^a	Nagyon gyakori
	Vérzés ^b	Nagyon gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Emelkedett lipázszint ^a	Nagyon gyakori
	Emelkedett amilázszint ^a	Nagyon gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Nagyon gyakori
	Wernicke-encephalopathia	Gyakori
	Szédülés	Gyakori
Érbetegségek és tünetek	Hypertonia	Gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés	Nagyon gyakori
	Hányás	Nagyon gyakori
	Hányinger	Nagyon gyakori
	Székrekedés	Nagyon gyakori
	Dyspepsia	Gyakori

Szervrendszer	Nemkívánatos reakció	Minden súlyossági fokozatú mellékhatást figyelembe véve meghatározott gyakorisági kategória
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint ^a (ALAT, azaz SGPT)	Nagyon gyakori
	Emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint ^a (ASAT, azaz SGOT)	Nagyon gyakori
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Csontfájdalom	Gyakori
	Izomgörcsök	Nagyon gyakori
	Végtagfájdalom	Gyakori
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Emelkedett kreatininszint a vérben ^a	Nagyon gyakori
	Dysuria	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Kimerültség/ Asthenia	Nagyon gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Testtömeg-növekedés	Gyakori

MedDRA = Orvosi szak kifejezéstár szabályozási tevékenységekhez (Medical dictionary of regulatory activities)

SMQ = Standardizált MedDRA-lekérdezés (több MedDRA preferált kifejezés csoportosítása egy orvosi koncepció kialakításához).

^a A gyakoriság a laboratóriumi értéken alapul.

^b Ide tartozik minden olyan thrombocytopeniához köthető vérzés, amely klinikai beavatkozást igényel. A vérzést a (széles hatókörű) MedDRA SMQ vérzési kifejezések segítségével értékelik.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Encephalopathia, beleértve a Wernicke-encephalopathiát

Klinikai vizsgálatokban súlyos encephalopathiás eseteket jelentettek, az Inrebic-kel kezelt betegek 1,3%-ánál (8/608), beleértve az egy igazolt Wernicke-encephalopathiát is; 7 beteg szedett napi 500 mg Inrebic-et a neurológiai tünetek megjelenése előtt, és hajlamosító tényezőkkel rendelkeztek, ilyen például az alultápláltság, gastrointestinalis nemkívánatos események és egyéb kockázati tényezők, amelyek tiaminhiányhoz vezethettek. Egy 400 mg Inrebic-kel kezelt betegnél hepaticus encephalopathiát állapítottak meg. A legtöbb esemény megszűnt néhány visszamaradt neurológiai tünettől, beleértve a memóriaromlást, kognitív károsodást és szédülést, kivéve egy halálos esetet (1/608; 0,16%). Ez egy olyan beteg volt, aki fej-nyaki rákban szenvedett agyi áttétellel, evési nehézséggel és súlycsökkenéssel, és egy másik indikációban végzett vizsgálatban kapott 500 mg fedratinibet (lásd 4.2 és 4.4 pont a monitorozásra és kezelésre vonatkozó útmutatásért, valamint a 4.9 pont).

Gastrointestinalis toxicitás

Az émelygés, a hányás és a hasmenés a leggyakoribb mellékhatások közé tartoznak az Inrebic-kel kezelt betegeknél. 400 mg Inrebic-kel kezelt MF-ben szenvedő betegeknél a betegek 68%-ánál hasmenés, a betegek 62%-ánál hányinger és a betegek 45%-ánál hányás fordult elő. 3. fokú hasmenés, hányinger és hányás a betegek 5%-ánál, 0,5%-ánál, illetve 2%-ánál fordult elő. Bármilyen fokozatú hányinger, hányás és hasmenés megjelenéséig eltelt medián idő 2 nap volt, az esetek 75%-a a kezelés megkezdésétől számított 3 héten belül jelentkezett. A betegek 11%-ánál jelentették az adagolás megszakítását, illetve 9%-ánál dóziscsökkentést gastrointestinalis toxicitás miatt. A 400 mg-os dózisban alkalmazott Inrebic-kezelés végleges abbahagyása a betegek 4%-ánál gastrointestinalis toxicitás miatt következett be (lásd 4.2 és 4.4 pont a monitorozásra és kezelésre vonatkozó útmutatásért).

Anaemia

A 400 mg-os dózisú Inrebic-kezelést kapó primer vagy szekunder myelofibrosisban szenvedő betegeknél a betegek 52%-ánál 3. fokú anaemia alakult ki. A 3. fokozatú anaemiás esemény első jelentkezéséig eltelt idő medián értéke körülbelül 60 nap volt, és az esetek 75%-a a kezelés megkezdésétől számított 4 hónapon belül jelentkezett. A 400 mg-os dózisú Inrebic-kezelésben részesülő betegek 58%-a vörösvértest-transzfúziót kapott, és a 400 mg-os dózisban alkalmazott Inrebic-kezelés végleges abbahagyása a betegek 1,5%-ánál anaemia miatt következett be (lásd 4.2 és 4.4 pont a monitorozásra és kezelésre vonatkozó útmutatásért).

Thrombocytopenia

A 400 mg-os dózisú Inrebic-kezelést kapó primer vagy szekunder myelofibrosisban szenvedő betegeknél a betegek 14%-ánál 3-as, illetve 9%-ánál 4-es fokozatú thrombocytopenia alakult ki. A 3. vagy 4. fokozatú thrombocytopeniás esemény első jelentkezéséig eltelt idő medián értéke körülbelül 70 nap volt, és az esetek 75%-a a kezelés megkezdésétől számított 7 hónapon belül jelentkezett. Thrombocytá-transzfúziót a 400 mg-os dózisú Inrebic-kezelést kapó betegek 9%-a kapott. Vérzés (thrombocytopeniával összefüggésben), amely klinikai beavatkozást igényelt, a betegek 11%-ánál fordult elő. A kezelés thrombocytopenia miatti végleges abbahagyása a betegek 3%-ánál fordult elő (lásd 4.2 és 4.4 pont a monitorozásra és kezelésre vonatkozó útmutatásért).

Neutropenia

4. fokozatú neutropenia a betegek 3,5%-ánál fordult elő, és neutropenia miatt a kezelés megszakítását a betegek 0,5%-ánál jelentették (lásd 4.2 és 4.4 pont a monitorozásra és kezelésre vonatkozó útmutatásért).

Májtoxicitás

A 400 mg-os dózisú Inrebic-kezelést kapó betegeknél a bármilyen fokozatú SGPT (ALAT) szintjének emelkedése 52%-nál és a SGOT (ASAT) szintjének emelkedése 59%-nál fordult elő, ezek közül a 3-as fokozatú 3%, illetve 4-es fokozatú 2% volt. A bármilyen fokozatú transzaminázszint-emelkedés kialakulásáig eltelt medián idő körülbelül 1 hónap volt, és az esetek 75%-a a kezelés megkezdésétől számított 3 hónapon belül jelentkezett (lásd 4.2 és 4.4 pont a monitorozásra és kezelésre vonatkozó útmutatásért).

Emelkedett amiláz/lipáz szintek

Az amiláz szintjének (összes fokozatú) emelkedése az Inrebic-kezelést kapó MF-ben szenvedő betegek 24%-ánál, a lipáz esetén pedig 40%-ánál fordult elő. Ezeknek az eseményeknek a többsége 1. vagy 2. fokozatú volt, és 2,5%-a 3. fokozatú, illetve 12%-a 4. fokozatú volt (lásd 4.2 pont). A bármilyen fokozatú amiláz- vagy lipázszint emelkedésig eltelt idő medián értéke 16 nap volt, és az esetek 75%-a a kezelés megkezdésétől számított 3 hónapon belül jelentkezett. A 400 mg-os dózisban Inrebic-et kapó betegek 1,0%-ánál emelkedett amiláz- és/vagy lipázszint miatt véglegesen abbahagyták a kezelést (lásd 4.2 és 4.4 pont a monitorozásra és kezelésre vonatkozó útmutatásért).

Emelkedett kreatininszint

A kreatininszint emelkedése (összes fokozat) a 400 mg-os dózisban Inrebic-et szedő, MF-ben szenvedő betegek 74%-ánál fordult elő. Ezek az emelkedések általában tünetmentes 1. vagy 2. fokozatú események voltak, és a betegek 3%-ánál figyeltek meg 3. fokozatú emelkedést. A bármilyen fokozatú kreatininszint-emelkedésig eltelt idő medián értéke 27 nap volt, és az esetek 75%-a a kezelés megkezdésétől számított 3 hónapon belül jelentkezett. Emelkedett kreatininszint miatti kezelés megszakítást betegek 1%-ánál és dóziscsökkentést 0,5%-ánál jelentettek. A 400 mg-os dózisú Inrebic-kezelést kapó betegek 1,5%-ánál emelkedett kreatininszint miatt a kezelés végleges abbahagyása következett be (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9. Túladagolás

Az Inrebic-túladagolással kapcsolatban korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre. Az Inrebic myelofibrosisban szenvedő betegeknél végzett klinikai vizsgálataiban során a dózisokat napi 600 mg-ra növelték, köztük 1 véletlen túladagolás történt 800 mg-mal. A 400 mg-nál nagyobb dózisok esetén a gastrointestinalis toxicitás, a kimerültség és a szédülés, valamint az anaemia és a thrombocytopenia gyakrabban fordult elő. Az összesített klinikai vizsgálati adatokban az encephalopathia, beleértve a Wernicke-encephalopathiát is, az 500 mg-os dózisokkal állt összefüggésben. Túladagolás esetén nem adható további Inrebic; az egyént klinikailag monitorozni kell, és szupportív intézkedéseket kell végrehajtani, ahogy klinikailag indokolt.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1. Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, protein-kináz inhibitorok, ATC kód: L01XE57

Hatásmechanizmus

A fedratinib egy kinázgátló, amely a vad típusú és a mutációval aktivált Janus-asszociált kináz 2 (JAK2) és az FMS-szerű tirozin-kináz 3 (FLT3) ellen fejt ki hatását. A fedratinib egy JAK2-szelektív inhibitor, amely nagyobb gátló hatással bír a JAK2 tekintetében, mint a JAK1, JAK3 és TYK2 csoporttagokkal szemben. A fedratinib csökkentette a transzkripciós (STAT3/5) fehérjék jeladójának és aktivátorának JAK2-mediált foszforilációját, gátolta a rosszindulatú daganatos sejtek proliferációját *in vitro* és *in vivo*.

Farmakodinámiás hatások

A fedratinib gátolja a citokin által indukált szignál transzducer és transzkripció aktivátor (STAT)3 foszforilációt a myelofibrosisban szenvedő betegek teljes vérében. A 300, 400 vagy 500 mg egyszeri dózisú fedratinib alkalmazása a STAT3 foszforiláció maximális gátlását eredményezte körülbelül 2 órával az adagolás után, és az értékek 24 óra elteltével visszatértek a kiindulási szint közelébe. Az 1. ciklus 15. napján a dinamikus egyensúlyi PK-ban hasonló gátlási szintet értek el napi 300, 400 vagy 500 mg fedratinib beadása után.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Két fő klinikai vizsgálatot (JAKARTA és JAKARTA2) végeztek myelofibrosisban szenvedő betegeknél. A JAKARTA egy randomizált, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálat volt olyan betegeknél, akik nem kaptak korábban JAK-gátlót. A JAKARTA2 egykarú vizsgálat volt korábban ruxolitinibbel kezelt betegek körében.

JAKARTA: Myelofibrosisban szenvedő betegek, akik nem kaptak korábban JAK-gátlót

A JAKARTA egy kettős vak, randomizált, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálat volt közepes-2 vagy magas kockázatú myelofibrosisban, polycythaemia vera utáni myelofibrosisban vagy essentialis thrombocythemia utáni myelofibrosisban szenvedő, splenomegaliás és $\geq 50 \times 10^9/l$ thrombocytaszámmal rendelkező betegek körében. Összesen 289 beteget randomizáltak 500 mg-os dózisú Inrebic- (N=97), 400 mg-os dózisú Inrebic- (n=96) vagy placebo- (n=96) kezelésre naponta egyszer, legalább 24 héten át (6 × 28 napos ciklusok). A placebót kapó betegek 24 hét után áttérhetnek az aktív kezelésre. A 400 mg-os dózis jobban tolerálhatónak bizonyult, mint az 500 mg-os dózis, és kevesebb olyan beteg volt a 400 mg-os karon, akiknél 3-as vagy 4-es fokozatú, kezelésből eredő nemkívánatos eseményeket (treatment emergent adverse events, TEAE-ket), dóziscsökkentéshez vagy a kezelés megszakításához vezető TEAE-ket, valamint a kezelés végleges abbahagyásához vezető TEAE-ket jelentettek. A betegek 59%-a férfi volt, a medián életkor 65 év volt (tartomány: 27–86 év), 40%-uk 65 és 74 év közötti és 11%-uk 75 éves vagy annál idősebb volt. A betegek 64%-ánál fordult

elő primer MF, 26%-uknál polycythaemia vera utáni MF, 10%-uknál pedig essentialis thrombocythemia utáni MF. A betegek 52%-ának volt közepes-2 kockázatú, és 48%-ának volt magas kockázatú betegsége. A medián hemoglobinszám kiinduláskor 10,2 g/dl volt (tartomány: 4,5–17,4 g/dl). A medián thrombocytaszám $213,5 \times 10^9/l$ volt (tartomány: $23,0 - 1155,0 \times 10^9/l$); a betegek 16,3%-ánál a thrombocytaszám $< 100 \times 10^9/l$ és a betegek 83,7%-ánál a thrombocytaszám $\geq 100 \times 10^9/l$ volt. A betegek tapintható léphosszának medián értéke a kiinduláskor 15 cm volt (tartomány: 4–40 cm), és a kiinduláskor MR-rel vagy CT-vel mért léptérfogat medián értéke 2568,0 ml (tartomány: 316–8244 ml) volt. (A medián normál léptérfogat körülbelül 215 ml).

Az elsődleges hatásossági végpont azon betegek aránya volt, akiknél a léptérfogat $\geq 35\%$ -os csökkenést ért el a kiinduláshoz képest a 24. héten (6. ciklus végén), amelyet 4 héttel később MR vagy CT vizsgálattal igazoltak.

A fő másodlagos végpont azon betegek aránya volt, akiknél a teljes tüneti pontszám (TSS) $\geq 50\%$ -os csökkenése mutatkozott a kiindulástól a 6. ciklus végéig, a módosított Myelofibrosis tünetértékelő űrlap (MFSAF) 2.0-ás verziója alapján mérve.

A léptérfogat csökkenésének elemzése a 3. táblázatban láthatók.

3. táblázat: Azon betegek százalékos aránya, akiknek csökken a léptérfogata a kiindulástól a 6. ciklus végéig a JAKARTA III. fázisú vizsgálatban (beválasztás szerinti populáció)

Léptérfogat és lépméret a 6. ciklus végén	Inrebic 400 mg-os dózisban N=96 n (%)	Placebo N=96 n (%)
Léptérfogat		
Azon betegek száma (%), akiknél a 6. ciklus végén a léptérfogat 35%-kal vagy annál nagyobb mértékben csökken	45 (46,9)	1 (1,0)
95%-os konfidenciaintervallum	36,9, 56,9	0,0, 3,1
p-érték	p < 0,0001	
Azon betegek száma (%), akiknél a 6. ciklus végén a léptérfogat 35%-kal vagy annál nagyobb mértékben csökken (4 héttel később végzett, utánkövető képalkotó vizsgálat alapján)	35 (36,5)	1 (1,0)
95%-os konfidenciaintervallum	26,8, 46,1	0,0, 3,1
p-érték	p < 0,0001	

A 400 mg-os dózisú Inrebic-csoportban a betegek nagyobb aránya ért el $\geq 35\%$ -os csökkenést a léptérfogatban a kiinduláshoz képest, függetlenül attól, hogy a JAK^{V617F} mutáció jelen volt-e vagy sem.

A Kaplan-Meier becslések alapján a lépválasz medián időtartama 18,2 hónap volt a 400 mg-os dózisú Inrebic-csoportban.

A módosított MFSAF 6 fontos MF-fel kapcsolatos tünetet tartalmazott: éjszakai izzadás, viszketés, hasi kellemetlen érzés, korai jóllakottságérzés, fájdalom a bordák alatt a bal oldalon, valamint csont- vagy izomfájdalom. A tüneteket egy 0-tól (nincs) 10-ig (az elképzelhető legrosszabb) terjedő skálán mérték.

A 6. ciklus végén TSS $\geq 50\%$ -os csökkenését mutató betegek százalékos aránya 40,4% volt (89 közül 36, 95%-os CI: 30,3%, 50,6%) a 400 mg-os dózisú Inrebic-karon és 8,6% (81 közül 7, 95%-os CI: 2,5%, 14,8%) a placebokaron.

JAKARTA2: Myelofibrosisban szenvedő betegek, akiket korábban ruxolitinibbel kezeltek

A JAKARTA2 egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, egykarú vizsgálat volt olyan, korábban ruxolitinibbel kezelt betegek körében, akiket tüneteket mutató közepes-1, közepes-2 vagy magas

kockázatu primer myelofibrosissal, polycythaemia vera utáni myelofibrosissal vagy essentialis thrombocythemia utáni myelofibrosissal diagnosztizáltak, és betegségükhöz splenomegalia és $\geq 50 \times 10^9/l$ thrombocytaszám társult. Összesen 97 olyan beteget vontak be, akik korábban már több kezelést is kaptak (a betegek 79%-a ≥ 2 korábbi terápiát kapott, és 13%-uk ≥ 4 korábbi terápiát kapott), és elkezdtek a kezelést napi egyszeri 400 mg Inrebic adagolásával, amely esetén megengedett volt a 600 mg-ra történő dózisznövelés. A betegek 55%-a férfi, a medián életkor 67 év (tartomány: 38–83 év), 46%-uk 65 és 74 év közötti és 17%-uk 75 éves vagy annál idősebb volt. A betegek 55%-ánál fordult elő primer MF, 26%-uknál polycythaemia vera utáni MF, 19%-uknál pedig essentialis thrombocythemia utáni MF. A betegek 16%-ának volt tüneteket mutató közepes-1, 49%-ának volt közepes-2 és 35%-ának volt magas kockázatu betegsége. A medián hemoglobinszám a kiinduláskor 9,8 g/dl volt (tartomány: 6,8–15,3 g/dl). A medián thrombocytaszám $147,0 \times 10^9/l$ volt (tartomány: $48,0–929,0 \times 10^9/l$) a kiinduláskor; a betegek 34,0%-ánál a thrombocytaszám $< 100 \times 10^9/l$, a betegek 66,0%-ánál pedig a thrombocytaszám $\geq 100 \times 10^9/l$ volt. A betegek tapintható léphosszának medián értéke a kiinduláskor 18 cm volt (tartomány: 5–36 cm), és a kiinduláskor MR-rel vagy CT-vel mért léptérfogat medián értéke 2893,5 ml (tartomány: 737–7815 ml) volt.

A korábbi ruxolitinib-expozíció medián időtartama 10,7 hónap volt (tartomány: 0,1–62,4 hónap). A betegek 71%-a kapott napi 30 mg vagy 40 mg ruxolitinibet a vizsgálatba való belépés előtt.

Az elsődleges hatásossági végpont azon betegek aránya volt, akiknél a léptérfogat $\geq 35\%$ -os csökkenése jelentkezett a kiindulástól a 6. ciklus végéig, amelyet MR- vagy CT-vizsgálattal igazoltak.

Az elsődleges végpont esetében azon betegek százalékos aránya, akik elérték a léptérfogat $\geq 35\%$ -os csökkenését a 6. ciklus végén MR- vagy CT-vizsgálattal igazolva, 400 mg-os dózis alkalmazásakor, a 6. ciklus végén 22,7% volt (22/97, 95%-os CI: 14,8%, 32,3%).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint az Inrebic vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a MF kezelésekor (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2. Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A napi egyszeri 300 mg-500 mg közötti dózisban alkalmazott fedratinib (az ajánlott 400 mg-os dózis 0,75-1,25-szöröse) a fedratinib C_{max} geometriai átlagának és a plazmakoncentráció-idő görbe alatti területének dózisarányos növekedését eredményezi az adagolási intervallum (AUC_{tau}) alatt. Az átlagos dinamikus egyensúlyi állapot mellett plazmaszintek napi adagolás esetén 15 napon belül érhetők el. Az átlagos akkumulációs arányok hasonlóak a primer MF-ben, a PV utáni MF-ben és az ET utáni MF-ben szenvedő felnőtt betegeknel, amely 3-4-szeres arányokat jelent.

Napi egyszeri 400 mg-os dózisban a fedratinib $C_{max, ss}$ geometriai átlag értéke 1804 ng/ml (variációs együttható: 49%) és az $AUC_{tau, ss}$ értéke $26870 \text{ ng} \times \text{h/ml}$ (variációs együttható: 43%) myelofibroszisban szenvedő betegeknel.

Napi egyszeri 400 mg-os dózis szájon át történő adagolást követően a fedratinib gyorsan felszívódik, és 3 óra alatt eléri a C_{max} értéket dinamikus egyensúlyi állapotban (tartomány: 2–4 óra). Embereknél végzett tömegegyensúly-vizsgálat alapján a fedratinib orális felszívódása körülbelül 63-77%-ra becsülhető.

Alacsony zsírtartalmú, alacsony kalóriatartalmú (összesen 162 kalória: 6% zsírból, 78% szénhidrátból és 16% fehérjéből), vagy magas zsírtartalmú, magas kalóriatartalmú (összesen 815 kalória: 52% zsírból, 33% szénhidrátból és 15% fehérjéből) ételek esetén az AUC_{inf} az 500 mg fedratinib egyszeri dózisének 24%-ára, a C_{max} pedig 14%-ára emelkedett. Ezért a fedratinib étkezéstől függetlenül bevehető, mivel nem figyeltek meg klinikailag jelentős hatást a fedratinib farmakokinetikájára, amikor

étellel együtt alkalmazták. A magas zsírtartalmú étellel történő alkalmazás csökkentheti a hányinger és hányás incidenciáját; ezért a fedratinibet javasolt étkezés közben bevenni.

Eloszlás

A myelofibrosisban szenvedő betegeknél napi egyszeri 400 mg dózisban alkalmazott fedratinib átlagos látszólagos megoszlási térfogata dinamikus egyensúlyi állapotban 1770 l, ami kiterjedt szöveti eloszlásra utal. A fedratinib humán plazmafehérje-kötődése körülbelül 95%, és főként az α 1-savas glikoproteinhez történik.

Biotranszformáció

A fedratinibet *in vitro* több CYP metabolizálja, predominantán a CYP3A4, kisebb mértékben pedig a CYP2C19 és az FMO-k.

Szájon át alkalmazott, radioaktívan jelölt fedratinib alkalmazása után a fedratinib volt a predomináns entitás (a plazma radioaktivitásának körülbelül 80%-a) a szisztémás keringésben. Egyik metabolit sem érte el a teljes beadott szer expozíciójának több mint 10%-át a plazmában.

Elimináció

Egyszeri dózisé, szájon át adott, radioaktívan jelölt fedratinibet követően az elimináció elsősorban metabolizmus útján történt, a radioaktivitás körülbelül 77%-a a székletben választódott ki, és csak 5%-a volt a vizeletben. Az *excretum* fő összetevője a változatlan formájú beadott szer volt, ami a székletben lévő dózis körülbelül átlagosan 23%-át, illetve a vizeletben lévő dózis 3%-át tette ki.

A fedratinib farmakokinetikáját a kétfázisos diszpozíció jellemzi, melynek során a hatásos felezési idő 41 óra, a terminális felezési idő körülbelül 114 óra, a látszólagos clearance (CL/F) (%CV) pedig 13 l/óra (51%) myelofibrosisban szenvedő betegeknél.

Különleges betegcsoportok

Kor, testsúly, nem és rasszbeli hovatartozás

452 beteg kumulatív adatainak populációs farmakokinetikai elemzése során nem figyeltek meg a fedratinib farmakokinetikájára gyakorolt klinikailag jelentős hatást a kor (az elemzésben 170 beteg 65–74 éves, 54 beteg 75–84 éves és 4 beteg 85 év feletti), testsúly (40–135 kg), nem (az elemzésben 249 férfi és 203 nő) és rasszbeli hovatartozás (az elemzésben 399 fehér, 7 fekete, 44 ázsiai és 2 egyéb) tekintetében.

Vesekárosodás

Egyetlen 300 mg-os fedratinib dózist követően a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (CLcr 30 ml/perc–59 ml/perc C-G képlet alapján) az AUC_{inf} 1,5-szeresére nőtt, míg a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (CLcr 15 ml/perc–29 ml/perc C-G képlet alapján) 1,9-szeresre nőtt a normál vesefunkciójú betegeknél (CLcr \geq 90 ml/perc C-G képlet alapján) tapasztaltakhoz képest.

452 beteg összesített adatainak populációs farmakokinetikai elemzése során nem figyeltek meg klinikailag jelentős hatást a fedratinib farmakokinetikájára enyhe vesekárosodás esetén (azaz 60 \leq CLcr <90 ml/perc).

Májkárosodás

A szájon át alkalmazott egyszeri 300 mg-os dózisé fedratinib biztonságosságát és farmakokinetikáját egy normál májfunkciójú és enyhe májkárosodásban szenvedő (Child-Pugh A osztályú) betegeknél végzett vizsgálatban értékelték. Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél nem figyeltek meg klinikailag jelentős hatást a fedratinib farmakokinetikájára a normál májműködésű alanyokhoz képest.

452 beteg összesített adatainak populációs farmakokinetikai elemzése során nem figyeltek meg klinikailag jelentős hatást a fedratinib farmakokinetikájára enyhe (azaz összbilirubin \leq ULN és SGOT (ASAT)-szint $>$ ULN vagy összbilirubin 1–1,5-szerese az ULN-nek és bármely SGOT (ASAT)-szint növekedés; n=115) vagy közepesen súlyos (azaz összbilirubin $>$ 1,5–3-szorosa az ULN-nek és bármely SGOT (ASAT)-szint; n=17) májkárosodás esetén.

A fedratinib farmakokinetikáját nem értékelték súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh C osztály) (lásd 4.2 pont).

5.3. A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A fedratinibet biztonságossági farmakológiai, ismételt dózisu toxicitási, genotoxicitási és reprodukció toxicitási vizsgálatokban és egy karcinogenitási vizsgálatban értékelték. A fedratinib nem volt genotoxikus, sem karcinogén a 6 hónapos Tg.rasH2 transzgen egér modellben. Preklinikai vizsgálatok kimutatták, hogy klinikailag releváns dózisok esetén a fedratinib nem gátolja a tiamin transzportját a gastrointestinalis traktusban vagy az agyban (lásd 4.2 és 4.8 pont)

Legfeljebb 9 hónapos, ismételt dózisu toxicitási vizsgálatokban egereknél, patkányoknál és kutyáknál a megfigyelt fő toxicitások a következők voltak: csontvelő-hypoplasia; epevezeték-hypertrophia, nekrosis és proliferáció; lymphoid atrofia/deplécio; vesetubulus degenerációja/nekrosis; a gastrointestinalis traktus gyulladása; a váz- és szívizom degenerációja/nekrosis; hisztiocitosis tüdőinfiltráció; és immunszuppresszió jelei, köztük pneumonia és/vagy abszcesszus. Az ismételt dózisu toxikológiai vizsgálatokban elért legmagasabb plazmaexpozíciók szignifikáns toxicitással jártak, beleértve a mortalitást is, és a tolerált plazmaexpozíciók kisebbek voltak a 400 mg-os legnagyobb ajánlott dózist kapó betegeknél mértnél, ami arra utal, hogy az emberek kevésbé érzékenyek a fedratinib toxicitására, mint a preklinikai fajok. A toxikológiai vizsgálatok során vizsgált fajokban klinikailag releváns mértékű expozícióra nem került sor, emiatt ezen vizsgálatok korlátozott értékűek a fedratinib klinikailag releváns biztonságossági adatait illetően.

Termékenység és korai embrionális fejlődés

A fedratinib nem befolyásolta az ösztrociklus paramétereit, a párzasi teljesítményt, a termékenységet, a vemhességi arányt vagy a reprodukció paramétereit hím vagy nőstény patkányoknál. Az expozíció (AUC) körülbelül 0,10–0,13-szorosa volt a klinikai expozíciónak napi egyszeri 400 mg-os javasolt dózishoz. Egy ismételt dózisu toxicitási vizsgálatban a humán klinikai expozícióval hozzávetőlegesen egyenértékű fedratinib-expozíció aspermiát, oligospermiát és ondócsatorna-degenerációt okozott hím kutyáknál (lásd 4.6 pont).

Embrió-fötális fejlődés

Amikor vemhes patkányoknak az organogenezis során (6–17. gesztációs napokon) fedratinibet adtak, az nemkívánatos embriófötális hatások megjelenéséhez vezetett, köztük a beágyazódás utáni veszteséghez, az alacsonyabb magzati testsúlyhoz és a vázrendszeri eltérésekhez. Ezek a hatások patkányoknál a javasolt napi 400 mg-os humán dózis melletti klinikai expozíció körülbelül 0,1-szeresénél fordultak elő. Nyulaknál a fedratinib nem okozott fejlődési toxicitást a vizsgált legnagyobb dózisszinten (a klinikai expozíció körülbelül 0,08-szorosa az ajánlott humán napi dózishoz).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1. Segédanyagok felsorolása

Kapszulamag:

szilikátos mikrokristályos cellulóz (mikrokristályos cellulózt (E460) és vízmentes, kolloid szilícium-dioxidot (E551) tartalmaz);
nátrium-sztearil-fumarát.

Kapszulahéj:
zselatin (E441);
titán-dioxid (E171);
vörös vas-oxid (E172).

Nyomtatótinta:
sellak (E904);
titán-dioxid (E171);
propilén-glikol (E1520).

6.2. Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3. Felhasználhatósági időtartam

4 év.

6.4. Különleges tárolási előírások

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

6.5. Csomagolás típusa és kiszerelése

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály polipropilén gyermekbiztos kupakkal és hőindukciós tömítéssel.

Tartályonként 120 kemény kapszulát tartalmaz, a tartályok kartonpapír dobozba vannak csomagolva.

6.6. A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/20/1514/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>.) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Celgene Distribution B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Hollandia

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2. pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

INREBIC 100 mg kemény kapszula
fedratinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg fedratinibet tartalmaz kemény kapszulánként (fedratinib-dihidroklorid-monohidrát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

120 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

QR kód feltüntetésére szolgáló hely
www.inrebic-eu-pil.com

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1514/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

INREBIC

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE

INREBIC 100 mg kemény kapszula
fedratinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg fedratinibet tartalmaz kemény kapszulánként (fedratinib-dihidroklorid-monohidrát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

120 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/20/1514/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Inrebic 100 mg kemény kapszula fedratinib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Inrebic és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Inrebic szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Inrebic-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Inrebic-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Inrebic és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Inrebic?

Az Inrebic fedratinib nevű hatóanyagot tartalmaz. Ez egy úgynevezett „protein-kináz gátló” típusú gyógyszer.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az Inrebic?

Az Inrebic-et a megnagyobbodott lépű felnőtt betegek vagy a mielofibrózissal kapcsolatos tünetek, a vérképző szervek daganatos betegségének egy ritka típusának kezelésére alkalmazzák.

Hogyan fejt ki hatását az Inrebic?

A lép-megnagyobbodás a mielofibrózis egyik jellemzője. A mielofibrózis a csontvelő egyik rendellenessége, amelyben a csontvelő helyét hegszövet veszi át. A rendellenes csontvelő már nem képes elegendő normál vérsejtet termelni, és ennek következtében a lép jelentősen megnagyobbodik. Bizonyos enzimek (úgynevezett Janus-asszociált kinázok) hatásának gátlásával az Inrebic csökkentheti a lép méretét mielofibrózisban szenvedő betegeknél, és enyhítheti az olyan tüneteket, mint a láz, éjszakai izzadás, csontfájdalom és súlycsökkenés.

2. Tudnivalók az Inrebic szedése előtt

Ne szedje az Inrebic-et

- ha allergiás a fedratinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha Ön terhes vagy ha fennáll Önél a terhesség lehetősége.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A kapszulák szedése előtt és a kezelés alatt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha az alábbi jelek vagy tünetek bármelyikét tapasztalja:

Az agyat érintő betegség, az úgynevezett enkefalopátia, beleértve a Wernicke-enkefalopatiát is

- Zavartság, memóriaromlás vagy gondolkodási nehézség; egyensúlyvesztés vagy járási nehézség.
- Szemproblémák, például véletlenszerű szemmozgás, kettőslátás, homályos látás és látásvesztés. Ezek az agy olyan betegségének tünetei, amelyet enkefalopatiának neveznek, beleértve a Wernicke-féle enkefalopatiát is, amely halálhoz vezethet. Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha ezek a jelek vagy tünetek jelentkeznek.

Beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével a kezelés során, ha:

- Ön nagyon fáradtnak érzi magát, légszomj, sápadt bőr vagy gyors szívverés jelentkezik – ezek az alacsony vörösvértetszám (anaemia) jelei lehetnek;
- Önnél szokatlan vérzés vagy a bőr alatt véraláfutás, a vérvétel után a szokásosnál hosszabb vérzés, vagy ínyszerzés lép fel – ezek az alacsony vérlemezkeszám jelei lehetnek;
- Önnél fertőzések gyakran vagy ismételten fordulnak elő, mely alacsony fehérvérsejtszámra utalhat;
- Önnél hányinger, hányás vagy hasmenés jelentkezik;
- Önnél jelenleg vagy korábban veseproblémája van/volt;
- Önnél jelenleg vagy korábban májproblémája van/volt;
- Önnél jelenleg vagy korábban hasnyálmirigy-problémája van/volt.

Laboratóriumi vizsgálatok

A kezelés előtt és alatt vérvizsgálatokat végeznek a vörösvérsejtszám (vörösvértest, fehérvérsejt és vérlemezke), a B1-vitamin szintjének, valamint a máj és a hasnyálmirigy működésének ellenőrzésére. A vérvizsgálatok eredményei alapján előfordulhat, hogy az orvos módosítja az adagot, vagy le kell állítania a kezelést.

Gyermekek és serdülők

Az Inrebic nem alkalmazható a 18. évüket be nem töltött gyermekeknél vagy serdülőknél, mivel ezt a gyógyszert ebben a korcsoportban nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és az Inrebic

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ennek oka, hogy az Inrebic befolyásolhatja más gyógyszerek hatásmechanizmusát. Más gyógyszerek is hatással lehetnek az Inrebic-re.

Az alábbiak növelhetik az Inrebic mellékhatásainak kockázatát:

- ketokonazol, flukonazol (gombás fertőzések kezelésére alkalmazzák);
- fluvoxamin (depresszió kezelésére alkalmazzák);
- ritonavir (HIV-fertőzések/AIDS kezelésére alkalmazzák).

Az alábbiak csökkenthetik az Inrebic hatásosságát:

- rifampicin (a tuberkulózis és néhány egyéb fertőzés kezelésére alkalmazzák);
- fenitoin (epilepszia esetén, görcsrohamok kontrollálására alkalmazzák);
- efavirenz (HIV-fertőzések/AIDS kezelésére alkalmazzák).

Az Inrebic más gyógyszerekre is hathat:

- midazolám (az alvás megkönnyítésére vagy a szorongás enyhítésére alkalmazzák);
- omeprazol (gyomorproblémák kezelésére alkalmazzák);
- metaprolol (angina vagy magas vérnyomás kezelésére alkalmazzák);
- szimvasztatin, S-mefenitoin és dextrometorfán.

Orvosa dönti el, hogy az adagot módosítani kell-e.

Szóljon orvosának akkor is, ha nemrégiben műtéten esett át, vagy ha műtétet vagy altatásos beavatkozást terveznek Önnél, mivel az Inrebic kölcsönhatásba léphet néhány altatószerrel.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ne szedje az Inrebic-et terhesség alatt. Ha fogamzóképes nő, akkor hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a kapszulák szedése alatt, és az utolsó adag bevétele után még legalább egy hónapig el kell kerülnie a teherbeesést.

Ne szoptasson az Inrebic szedése alatt és az utolsó adag bevétele után még legalább egy hónapig, mivel nem ismert, hogy a gyógyszer bejut-e az anyatejbe.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ha szédül, ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, amíg ez a mellékhatás el nem múlik.

Az Inrebic nátriumot tartalmaz

A gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Inrebic-et?

A gyógyszert mindig pontosan a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az ajánlott adag 400 mg (négy 100 mg-os kapszula) szájon át, naponta egyszer.

A gyógyszer szedése előtt és közben vérvizsgálatokat végeznek majd Önnél, hogy ellenőrizzék a betegsége állapotát.

Ha bizonyos mellékhatásokat tapasztal az Inrebic szedése alatt (lásd 4. pont), orvosa csökkentheti az adagot, vagy szüneteltetheti a kezelést.

A kapszulák bevétele:

- a kapszulákat egészben, lehetőleg vízzel nyelje le;
- ne nyissa ki, ne törje el és ne rágja szét a kapszulákat;
- a kapszulák étkezéstől függetlenül is bevehetők, de lehetőleg étkezés közben vegye be, hogy ne legyen hányingere vagy ne hányjon.

Addig folytassa az Inrebic szedését, amíg orvosa kéri. Ez egy hosszú távú kezelés.

Ha az előírtnál több Inrebic-et vett be

Ha véletlenül túl sok Inrebic kapszulát vagy az előírtnál nagyobb adagot vett be, azonnal forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Ha elfelejtette bevenni az Inrebic-et

Ha kihagy egy adagot vagy hány a kapszula bevétele után, hagyja ki azt az adagot, és a rákövetkező napon a szokásos időpontban vegye be a következő előírt adagját. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott vagy kihányt kapszula pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja az Inrebic szedését

Ne hagyja abba az Inrebic szedését, kivéve, ha kezelőorvosa azt mondja Önnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli, amely az enkefalopátia nevű, agyat érintő súlyos betegség jele lehet (beleértve a Wernicke-enkefalopátiát is):

- zavartság, memóriaromlás vagy gondolkodási nehézség,
- egyensúlyvesztés vagy járási nehézség,
- szemproblémák, például kettős látás, homályos látás, látásvesztés vagy nem szándékos szemmozgások.

Ha Önnél bármilyen egyéb mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ide tartozhatnak:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1-et érinthet)

- alacsony vörösvértetszám, ami fáradtságot, légszomjat, sápadt bőrt vagy szapora szívverést okozhat (*vérszegénység, anaemia*);
- a vérlemezék számának csökkenése, ami miatt könnyebben alakul ki Önnél vérzés vagy véraláfutás (*trombocitopénia*);
- a fehérvérsejtek számának csökkenése (*neutropénia*), mely esetenként lázzal járhat. A fehérvérsejtszint csökkenése együtt járhat a szervezet fertőzések elleni küzdelmi képességének csökkenésével.
- émelygés (*hányinger*) vagy hányás;
- hasmenés;
- székrekedés;
- vérzés;
- húgyúti fertőzés;
- fejfájás;
- izomgörcsök;
- fáradtság (*kimerültség*) vagy gyengeség (*aszténia*);
- a vérvizsgálati eredményekben bekövetkező változások (*emelkedett alanin-aminotranszferázszint, emelkedett aszpartát-aminotranszferázszint, emelkedett kreatininszint a vérben, emelkedett amiláz- és lipázszint*). Ezek a máj, vese vagy a hasnyálmirigy problémák jelei lehetnek.

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- szédülés;
- magas vérnyomás (*hipertónia*);
- emésztési zavar (*diszpepszia*);
- csontfájdalom;
- fájdalom a végtagokban, a kezekben vagy a lábfejekben;
- súlygyarapodás;
- fájdalmas vizelet.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A

mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Inrebic-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tartályon feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolási hőmérsékletet.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Inrebic?

- A készítmény hatóanyaga a fedratinib. 100 mg fedratinibnek megfelelő fedratinib-dihidroklorid-monohidrátot tartalmaz kemény kapszulánként.
- Egyéb összetevők:
 - A kapszulamag szilikátos mikrokristályos cellulózt (mikrokristályos cellulózt (E460) és vízmentes, kolloid szilícium-dioxidot (E551) tartalmaz) és nátrium-sztearil-fumarátot tartalmaz (lásd a 2. pontot: „Az Inrebic nátriumot tartalmaz”).
 - A kapszulahéj zselatint (E441), titán-dioxidot (E171) és vörös vas-oxidot (E172) tartalmaz.
 - A fehér nyomtatótinta sellakból (E904), titán-dioxidból (E171) és propilén-glikolból (E1520) áll.

Milyen az Inrebic külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

- Az Inrebic 21,4–22,0 mm méretű, vörösesbarna kapszula, fehér tintával nyomtatott „FEDR” felirattal a kapszulahéj felső részén és „100 mg” felirattal a kapszulahéj alsó részén.
- A kapszula csomagolása nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály tömítéssel és polipropilén gyermekbiztos kupakkal. 120 kapszulát tartalmaz tartályonként, a tartályok kartonpapír dobozba vannak csomagolva.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Celgene Europe B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Hollandia

Gyártó

Celgene Distribution B.V.
Winthontlaan 6 N
3526 KV Utrecht
Hollandia

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerre vonatkozó részletes és naprakész információk elérhetők a külső csomagoláson található QR-kód okostelefonnal történő leolvasásával. Ugyanezen információk a következő URL-en is elérhetők: www.inrebic-eu-pil.com.

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján: <http://www.ema.europa.eu> található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.