

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Inrebic 100 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab fedratiniibdivesinikkloriidmonohüdraati koguses, mis vastab 100 mg fedratiniibile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Punakaspruunid läbipaistmatud kapslid pikkusega 21,4...22,0 mm (0-suurus), kaanele on trükitud valge tindiga „FEDR” ja korpusele „100 mg“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Inrebic on näidustatud haigusest tingitud splenomegalia või sümptomite raviks primaarse müelofibroosi, tõelise polütsütemia järgse müelofibroosi või essentsiaalse trombotsütemia järgse müelofibroosiga täiskasvanud patsientidel, keda ei ole Janus-kinaasi (JAK) inhibiitoriga varem ravitud või keda on ravitud ruksolitiniibiga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Inrebiciga tuleb alustada ja jälgida vähiravimite kasutamise kogemusega arstide järelevalve all.

Annustamine

Ruksolitiniibiga ravitavatel patsientidel tuleb enne ravi alustamist Inrebiciga ruksolitiniibi annuseid vähendada ja selle kasutamine lõpetada, järgides teavet ruksolitiniibi väljakirjutamise kohta.

Enne ravi alustamist Inrebiciga, perioodiliselt ravi ajal ja olenevalt kliinilisest näidustusest tuleb teha tiamiini (B1-vitamiin) sisalduse analüüsid, täielikud vererakkude arvu analüüsid, maksaanalüüside paneel ning amülaasi/lipaasi, vere ureaalämmastiku ja kreatiini sisalduse analüüsid. Tiamiini puudulikkusega patsientidel ei tohi ravi Inrebiciga alustada enne, kui tiamiinisaldused on korrigeeritud (vt lõik 4.4). Patsientidel, kelle ravieelne trombotsüütide arv on $50 \times 10^9/l$ ja $ANC < 1,0 \times 10^9/l$, ei ole soovitatav ravi Inrebiciga alustada.

Soovitatav on kasutada esimesel 8 ravinädalal ja seejärel olenevalt kliinilisest näidustusest vastavalt kohalikele juhistele profülaktilist antiemeetikumravi (vt lõik 4.4). Inrebici manustamine koos suure rasvasisaldusega toiduga võib iivelduse ja oksendamise sagedust vähendada.

Inrebici soovitatav annus on 400 mg üks kord ööpäevas.

Ravi võib jätkata, kuni see on patsientidele kliiniliselt kasulik. Hematoloogiliste ja mittehematoloogiliste toksilisuste korral tuleb kaaluda annuse muutmist (tabel 1). Patsientidel, kes ei talu ravi annusega 200 mg ööpäevas, tuleb ravi Inrebiciga lõpetada.

Annuse vahelejätmise korral tuleb järgmine ettenähtud annus võtta järgmisel päeval. Kui annus jäi vahele, ei tohi lisakapsleid võtta.

Annuse muutmine

Annuse muutmise hematoloogilise toksilisuse ja mittehematoloogilise toksilisuse ja Wernicke entsefalopaatia korral on esitatud tabelis 1.

Tiamiinisisalduste korrigeerimine

Enne ravi alustamist ja ravi ajal tuleb tiamiinisisaldust suurendada, kui see on vähenenud. Ravi ajal tuleb tiamiinisisaldust perioodiliselt (s.t esimese 3 kuu jooksul üks kord kuus ja seejärel iga 3 kuu järel) ja olenevalt kliinilisest näidustusest hinnata (vt lõik 4.4).

Annuse muutmise koos tugevate CYP3A4 inhibiitorite samaaegse kasutamisega

Kui tugevate CYP3A4 inhibiitorite samaaegset kasutamist ei saa vältida, tuleb Inrebici annus vähendada 200 mg-ni. Patsientide ohutust tuleb hoolikalt jälgida (nt vähemalt üks kord nädalas) (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Tugeva CYP3A4 inhibiitori samaaegse kasutamise lõpetamisel tuleb Inrebici annus suurendada kaheks esimeseks nädalaks pärast CYP3A4 inhibiitori kasutamise lõpetamist 300 mg-ni ja seejärel annuseni 400 mg üks kord ööpäevas olenevalt talutavusest. Vajaduse korral võib Inrebiciga seotud ohutuse ja efektiivsuse jälgimise põhjal annust veel kohandada.

Annuse uuesti eskaleerimine

Kui annuse vähendamist põhjustanud Inrebici kõrvaltoime efektiivselt leevendatakse ja toksilisus kaob vähemalt 28 päevaks, võib annust uuesti suurendada ühe annusetaseme võrra kuus, kuni algse annusetaseme saavutamiseni. Kui annuse vähendamist põhjustas 4. astme mittehematoloogiline toksilisus, \geq 3. astmealaniini aminotransferaasi (ALAT) või aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse või üldbilirubiini sisalduse suurenemine või 4. astme hematoloogilise toksilisuse kordumine, ei ole annuse uuesti suurendamine soovitatav.

Tabel 1. Annuse vähendamine ravi ajal tekkiva hematoloogilise või mittehematoloogilise toksilisuse ja Wernicke entsefalopaatia korral

Hematoloogiline toksilisus	Annuse vähendamine
3. astme trombotsütopeenia aktiivse veritsemisega (trombotsüütide arv < 50 x 10 ⁹ /l) või 4. astme trombotsütopeenia (trombotsüütide arv < 25 x 10 ⁹ /l)	Katkestada Inrebici annustamine kuni taandumiseni ≤ 2. astmeni (trombotsüütide arv < 75 x 10 ⁹ /l) või ravieelse tasemeni. Alustada annustamist uuesti 100 mg ööpäevas viimati kasutatud annusest väiksema annusega.
4. astme neutropeenia (neutrofiilide absoluutarv [ANC] < 0,5 x 10 ⁹ /l)	Katkestada Inrebici annustamine kuni taandumiseni ≤ 2. astmeni (neutrofiilide absoluutarv < 1,5 x 10 ⁹ /l) või ravieelse tasemeni. Annustamist uuesti alustada viimati kasutatud annusest 100 mg ööpäevas väiksema annusega. Arst võib oma otsusel kasutada granulotsüütide kasvufaktoreid (vt lõigud 4.4 ja 4.5).
3. astme ja kõrgema astme aneemia, näidustatud vereülekanne (hemoglobiinisaldus < 8,0 g/dl)	Katkestada Inrebici annustamine kuni taandumiseni ≤ 2. astmeni (hemoglobiinisaldus < 10,0 g/dl) või ravieelse tasemeni. Annustamist alustada uuesti viimati kasutatud annusest 100 mg ööpäevas väiksema annusega.
4. astme hematoloogilise toksilisuse kordumine	Ravi lõpetamine Inrebiciga arsti otsusel.

Mittehematoloogiline toksilisus	Annuse vähendamine
≥ 3. astme iiveldus, oksendamine või kõhulahtisus, mis 48 tunni jooksul toetavatele meetmetele ei allu	Katkestada Inrebici annustamine kuni taandumiseni ≤ 1. astmeni või ravieelse tasemeni. Annustamist alustada uuesti viimati kasutatud annusest 100 mg ööpäevas väiksema annusega.
≥ 3. astme ALAT/ASAT (> 5,0 kuni 20,0 x normi ülempiirist) või bilirubiin (> 3,0 kuni 10,0 normi ülempiirist)	Katkestada Inrebici annustamine kuni taandumiseni ≤ 1. astmeni (ASAT/ALAT (> normi ülempiirist kuni 3,0 x normi ülempiirist) või bilirubiin (> normi ülempiirist kuni 1,5 x normi ülempiirist)) või ravieelse tasemeni. Annustamist alustada uuesti viimati kasutatud annusest 100 mg ööpäevas väiksema annusega. Jälgida ALAT-i, ASAT-i ja (üld- ja direktse) bilirubiini sisaldust iga 2 nädala järel vähemalt 3 kuu jooksul pärast annuse vähendamist. 3. astme või kõrgema astme kordumisel lõpetada ravi Inrebiciga.
≥ 3. astme amülaas/lipaas (> 2,0 kuni 5,0 x normi ülempiirist)	Katkestada Inrebici annustamine kuni taandumiseni 1. astmeni (> normi ülempiirist kuni 1,5 x normi ülempiirist) või ravieelse tasemeni. Annustamist alustada uuesti viimati kasutatud annusest 100 mg ööpäevas väiksema annusega. Jälgida amülaasi/lipaasi sisaldust iga 2 nädala järel vähemalt 3 kuu jooksul pärast annuse vähendamist. 3. astme või kõrgema astme kordumisel lõpetada ravi Inrebiciga.
≥ 3. astme muud mittehematoloogilised toksilisused	Katkestada Inrebici annustamine kuni taandumiseni ≤ 1. astmeni või ravieelse tasemeni. Annustamist alustada uuesti viimati kasutatud annusest 100 mg ööpäevas väiksema annusega.
Tiamiinisisalduste korrigeerimine ja Wernicke entsefalopaatia leevendamine	Annuse vähendamine
Kui tiamiinisisaldused on < normaalsest vahemikust (74 kuni 222 nmol/l)*, kuid ≥ 30 nmol/l ilma Wernicke entsefalopaatia nähtude või sümptomiteta	Katkestada ravi Inrebiciga. Annustada suukaudset tiamiini 100 mg ööpäevas kuni tiamiinisisalduste jõudmiseni normaalsesse vahemikku*. Kui tiamiinisisaldused jõuavad normaalsesse vahemikku,* võib kaaluda ravi uuesti alustamist Inrebiciga.
Kui tiamiinisisaldused on < 30 nmol/l ilma Wernicke entsefalopaatia nähtude või sümptomiteta	Katkestada ravi Inrebiciga. Alustada ravi parenteraalse tiamiiniga raviannustes kuni tiamiinisisalduste jõudmiseni normaalsesse vahemikku*. Kui tiamiinisisaldused jõuavad normaalsesse vahemikku*, võib kaaluda ravi uuesti alustamist Inrebiciga.
Kui on Wernicke entsefalopaatia nähud või sümptomid olenemata tiamiinisisaldustest	Lõpetada ravi Inrebiciga ja manustada kohe parenteraalselt tiamiini raviannustes.

* tiamiinisisalduse normaalne vahemik võib sõltuda laboris kasutatavast meetodist.

Erirühmad

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens [CLcr] 15 ml/min kuni 29 ml/min Cockcroft-Gaulti [C-G] järgi) tuleb annus vähendada 200 mg-ni. Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega (CLcr 30 ml/min kuni 89 ml/min C-G järgi) patsientidel algannuse muutmist ei soovitata. Kontsentratsiooni võimaliku suurenemise tõttu võivad olemasoleva mõõduka neerukahjustusega patsiendid vajada ohutuse jälgimist vähemalt kord nädalas ja vajaduse korral annuse muutmist olenevalt kõrvaltoimetest.

Maksakahjustus

Inrebici farmakokineetikat raske maksakahjustusega patsientidel ei ole hinnatud. Inrebici kasutamist raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh aste C või üldbilirubiin > 3 korda normi ülempiirist ja ASAT-i aktiivsuse ükskõik milline tõus) tuleb vältida. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole algannuse kohandamine vajalik.

Eakad

Eakatel patsientidel (> 65 aastat) ei ole annust vaja rohkem kohandada.

Lapsed

Inrebici ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Inrebic on suukaudseks kasutamiseks.

Kapsleid ei tohi avada, katki murda ega närida. Need tuleb tervelt alla neelata, eelistatavalt veega, ja neid võib võtta koos toiduga või ilma. Manustamine koos suure rasvasisaldusega toiduga võib vähendada iivelduse ja oksendamise esinemissagedust, seetõttu on soovitatav võtta seda koos toiduga.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Rasedus (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Entsefalopaatia, sealhulgas Wernicke entsefalopaatia

Inrebici võtnud patsientidel esines tõsise ja surmaga lõppenud entsefalopaatia, sealhulgas Wernicke entsefalopaatia juhtumeid. Wernicke entsefalopaatia on neuroloogiline hädaolukord, mida põhjustab tiamiini (B1-vitamiini) puudulikkus. Wernicke entsefalopaatia nähud ja sümptomid võivad olla ataksia, vaimse seisundi muutused ja oftalmopleegia (nt nüstagm, diploopia). Igasuguse vaimse seisundi muutuse, segasuse või mälu halvenemise korral tuleb võtta arvesse potentsiaalse entsefalopaatia, sealhulgas Wernicke entsefalopaatia võimalust ja teha täielik hindamine, sealhulgas neuroloogiline hindamine, hinnata tiamiini sisaldusi ja piltuuringuid (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Enne ravi alustamist Inrebiciga, perioodiliselt ravi ajal (nt esimese 3 kuu jooksul kord kuus ja seejärel iga 3 kuu järel) ja olenevalt kliinilisest näidustusest tuleb hinnata patsientide tiamiinisaldusi ja toitumust. Tiamiini puudulikkusega patsientidel ei tohi ravi Inrebiciga alustada. Enne ravi alustamist ja ravi ajal tuleb tiamiinisaldust suurendada, kui see on vähenenud. Entsefalopaatia kahtluse korral tuleb ravi Inrebiciga kohe lõpetada ja alustada parenteraalset ravi tiamiiniga, hinnates kõiki võimalikke põhjusi. Patsiente tuleb jälgida kuni sümptomite kadumise või leevenemiseni ja tiamiinisalduste normaliseerumiseni (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Aneemia, trombotsütopeenia ja neutropeenia

Ravi Inrebiciga võib põhjustada aneemiat, trombotsütopeeniat ja neutropeeniat. Algtasemel, ravi ajal perioodiliselt ja kliinilise näidustuse korral tuleb teha täielik vererakkude arvu analüüs (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Inre bici kasutamist patsientidel, kellel on ravieelne trombotsüütide arv $< 50 \times 10^9/l$ ja ANC $< 1,0 \times 10^9/l$, ei ole uuritud.

Aneemia

Aneemia tekib üldjuhul esimese 3 ravikuu jooksul. Patsientidel, kellel on hemoglobiinisaldus ravi algul alla 10,0 g/dl, võib tõenäolisemalt tekkida ravi ajal 3. või kõrgema astme aneemia ja neid tuleb hoolikalt jälgida (nt esimesel kuul kord nädalas kuni hemoglobiinisalduste paranemiseni). Patsiendid, kellel tekib aneemia, võivad vajada vereülekandeid. Aneemia tekkimisel tuleb kaaluda patsiendi annuse vähendamist, eriti, kui patsient sõltub vere punaliblede ülekannetest (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Trombotsütopeenia

Trombotsütopeenia tekib üldjuhul esimese 3 ravikuu jooksul. Patsientidel, kellel on ravi algul väike trombotsüütide arv ($< 100 \times 10^9/l$), tekib tõenäolisemalt ravi ajal 3. või kõrgema astme trombotsütopeenia ja neid tuleb hoolikalt jälgida (nt esimesel kuul kord nädalas, kuni trombotsüütide arvu paranemiseni) (vt lõigud 4.2 ja 4.8). Trombotsütopeenia on üldjuhul pöörduv ja tavaliselt leeveneb toetava raviga, näiteks annustamise katkestamise, annuse vähendamise ja/või vajaduse korral trombotsüütide ülekannetega. Patsiente tuleb teavitada trombotsütopeeniaga kaasnevast veritsemisriski suurenemisest.

Neutropeenia

Neutropeenia oli üldjuhul pöörduv ja leevenes Inre bici annustamise ajutise katkestamisega (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Seedetraktiga seotud kõrvaltoimed

Kõige sagedamad kõrvaltoimed Inre biciga ravitavatel patsientidel on iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Enamik kõrvaltoimeid on 1. või 2. astmega ja tekivad tavaliselt esimesel 2 ravinädalal. Ravi ajal Inre biciga tuleb kaaluda sobiva profülaktilise antiemeetikumravi kasutamist (nt 5-HT₃ retseptori antagonistid). Kõhulahtisust tuleb ravida kohe esimeste sümptomite tekkimisel kõhulahtisusevastaste ravimitega. 3. või kõrgema astme iivelduse, oksendamise või kõhulahtisuse korral, mis 48 tunni jooksul toetavatele meetmetele ei allu, tuleb ravi Inre biciga katkestada kuni selle taandumiseni 1. astmeni või madalama/ravieelse tasemeni. Annustamist alustada uuesti viimati kasutatud annusest 100 mg ööpäevas väiksema annusega. Tuleb jälgida tiamiinisaldusi ja neid vajaduse korral suurendada (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Maksatoksilisus

Ravi ajal Inre biciga on esinenud ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse suurenemist ja ühel juhul tekkis maksapuudulikkus. Patsientide maksafunktsiooni tuleb jälgida enne ravi, esimese 3 kuu jooksul vähemalt kord kuus, ravi ajal perioodiliselt ja olenevalt kliinilisest näidustusest. Pärast toksilisuse täheldamist tuleb patsiente jälgida vähemalt iga 2 nädala järel kuni selle leevenemiseni. ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse tõusud olid üldjuhul annuse muutmisega või ravi püsivalt lõpetamisega tagasipööratavad (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Amülaasi/lipaasi sisalduse suurenemine

Ravi ajal Inre biciga on esinenud amülaasi/lipaasi sisalduse suurenemist ja üks pankreatiidi juhtum. Patsientide amülaasi- ja lipaasisaldust tuleb jälgida enne ravi, esimese 3 kuu jooksul vähemalt kord kuus, ravi ajal perioodiliselt ja olenevalt kliinilisest näidustusest. Pärast toksilisuse täheldamist tuleb patsiente jälgida vähemalt iga 2 nädala järel kuni selle leevenemiseni. 3. või kõrgema astme amülaasi- ja/või lipaasisalduse suurenemise korral on soovitatav annust muuta (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Kreatiniinisalduse suurenemine

Ravi ajal Inrebiciga on esinenud kreatiniinisalduse suurenemist (vt lõik 4.8). Patsientide amülaasi- ja lipaasisaldust tuleb jälgida enne ravi, esimese 3 kuu jooksul vähemalt kord kuus, ravi ajal perioodiliselt ja olenevalt kliinilisest näidustusest. Raske neerukahjustuse (CLcr 15 ml/min kuni 29 ml/min C-G järgi) korral on soovitatav annust muuta (vt lõik 4.2).

Koostoimed

Inrebici manustamisel koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega suureneb Inrebici kontsentratsioon. Inrebici kontsentratsiooni suurenemine võib suurendada kõrvaltoimete tekkimise riski. Tugevate CYP3A4 inhibiitorite asemel tuleb kaaluda alternatiivseid raviviise, mis CYP3A4 aktiivsust tugevalt ei inhibeerid. Kui tugevaid CYP3A4 inhibiitoreid ei ole võimalik asendada, tuleb manustamisel koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt ketokonasool, ritonaviir) Inrebici annust vähendada. Patsientide ohutust tuleb hoolikalt jälgida (nt vähemalt üks kord nädalas). Mõõduka CYP3A4 inhibiitori pikaajalisel samaaegsel kasutamisel võib olla vajalik jälgida hoolikalt ohutust ja vajaduse korral olenevalt kõrvaltoimetest annust muuta (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

CYP3A4 ja CYP2C19 samal ajal inhibeerivad ained (nt flukonasool, fluvoksamiin) või CYP3A4 ja CYP2C19 inhibiitorite kombinatsioon võivad suurendada Inrebici kontsentratsiooni. Seetõttu on võimalik, et patsiendid, kes manustavad samaaegselt ravimeid, mis inhibeerivad nii CYP3A4 kui ka CYP2C19, vajavad intensiivsemat ohutuse jälgimist ning vajaduse korral kõrvaltoimetest olenevat Inrebici annuste muutmist (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Tugevalt või mõõdukalt CYP3A4 inhibeerivad ained (nt fenütoin, rifampitsiin, efavirens) võivad vähendada Inrebici kontsentratsiooni ja nende kasutamist Inrebiciga ravitavatel patsientidel tuleb vältida (vt lõik 4.5).

Inrebici manustamisel koos CYP3A4 substraadiga (nt midasolaam, simvastatiin), CYP2C19 substraadiga (nt omeprasool, S-mefenütoin) või CYP2D6 substraadiga (nt metoprolol, dekstrometorfaan) tuleb samal ajal manustatavate ravimite annust vajaduse korral muuta, jälgides hoolikalt ohutust ja efektiivsust (vt lõik 4.5).

Inrebici manustamisel koos neerudes orgaanilise katiooni transporteri (OCT)2 ning ravimeid ja toksiidid väljutavate transporterite (MATE)1/2-K kaudu erituvate ravimitega (nt metformiin) tuleb olla ettevaatlik ning vajadusel annust kohandada (vt lõik 4.5).

Vereloomu kasvufaktorite samaaegset manustamist Inrebiciga ei ole uuritud. Nende samaaegse manustamise ohutus ja efektiivsus ei ole teada (vt lõigud 4.5 ja 4.2).

Südame-veresoonkonna rasked kõrvaltoimed

Suures randomiseeritud, aktiivravi-kontrollrühmaga uuringus tofatsitiniibi (samuti JAK-inhibiitor) kasutamise kohta 50-aastastel ja vanematel reumatoidartriidiga patsientidel, kellel oli vähemalt üks täiendav südame-veresoonkonna riskifaktor, täheldati tofatsitiniibi kasutamisel südame-veresoonkonna raskete kõrvaltoimete, mida määratleti südame-veresoonkonnast põhjustatud surm, surmaga mittelõppenud müokardiinfarkt ja surmaga mittelõppenud insult, suuremat esinemissagedust kui TNF inhibiitorite kasutamisel.

Inrebicit saavatel patsientidel on teatatud südame-veresoonkonna rasketest kõrvaltoimete juhtudest. Enne ravi alustamist või jätkamist Inrebiciga tuleb eelkõige patsientide puhul, kes on 65-aastased ja vanemad, kes on või on varem olnud pikaajalised suitsetajad ning kellel on esinenud ateroskleroosist põhjustatud südame-veresoonkonna haigusi või on teisi südame-veresoonkonna riskifaktoreid, võtta arvesse ravi kasu ja riski suhet konkreetsel patsiendil.

Tromboos

Suures randomiseeritud, aktiivravi-kontrollrühmaga uuringus tofatsitiniibi (samuti JAK-inhibiitor) kasutamise kohta 50-aastastel ja vanematel reumatoidartriidiga patsientidel, kellel oli vähemalt üks täiendav südame-veresoonkonna riskifaktor, täheldati tofatsitiniibi kasutamisel veenide trombemboolia (VTE), sealhulgas süvaveenitromboosi ja kopsuarteri trombemboolia nähtude annusest sõltuvat suuremat esinemissagedust, kui TNF inhibiitorite kasutamisel.

Inrebit saavatel patsientidel on teatatud süvaveenitromboosi ja kopsuarteri trombemboolia juhtudest. Enne ravi alustamist või jätkamist Inrebiciga tuleb eelkõige patsientide puhul, kellel on südame-veresoonkonna riskifaktoreid (vt ka lõik 4.4 „Südame-veresoonkonna rasked kõrvaltoimed“), võtta arvesse ravi kasu ja riski suhet konkreetsel patsiendil.

Patsientide puhul, kellel on teadaolevaid VTE riskifaktoreid peale südame-veresoonkonna või pahaloomuliste haigustega seotud riskifaktorite, tuleb olla Inrebit kasutamisel ettevaatlik. VTE riskifaktorid peale südame-veresoonkonna või pahaloomuliste haigustega seotud riskifaktorite on näiteks varasem VTE, eelseisev suurem operatsioon, immobilisatsioon, kombineeritud hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite või hormoonasendusravi kasutamine ja pärilik hüübimishäire.

Ravi ajal Inrebiciga tuleb patsiente perioodiliselt uuesti hinnata VTE riski muutuste suhtes.

VTE nähtude ja sümptomitega patsiente tuleb kohe hinnata ja VTE kahtluse korral ravi Inrebiciga katkestada olenemata annusest.

Teised pahaloomulised kasvaja

Suures randomiseeritud, aktiivravi-kontrollrühmaga uuringus tofatsitiniibi (samuti JAK-inhibiitor) kasutamise kohta 50-aastastel ja vanematel reumatoidartriidiga patsientidel, kellel oli vähemalt üks täiendav südame-veresoonkonna riskifaktor, täheldati tofatsitiniibi kasutamisel pahaloomuliste kasvaja, eelkõige kopsuvähi, lümfoomi ja mittemelanoomse nahavähi suuremat esinemissagedust, kui TNF inhibiitorite kasutamisel.

JAK-inhibiitoreid, sealhulgas Inrebit saavatel patsientidel on teatatud lümfoomist ja teistest pahaloomulistest kasvajatest. Enne ravi alustamist või jätkamist Inrebiciga tuleb eelkõige patsientide puhul, kes on 65-aastased ja vanemad ja kes on või on varem olnud pikaajalised suitsetajad, võtta arvesse ravi kasu ja riski suhet konkreetsel patsiendil.

Eriühmad

Eakad

Kogemused 75-aastaste ja vanemate vanuserühmaga on piiratud. Kliinilistes uuringutes olid 13,8% (28/203) Inrebiciga ravitud patsientidest 75-aastased ja vanemad ning neil esines sagedamini tõsiseid ja ravi lõpetamist põhjustanud kõrvaltoimeid.

Abiained

Inrebit kapslid sisaldavad vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivabad“.

4.5 Koostoime teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toime fedratiniibile

In vitro metaboliseerub fedratiniib mitme CYP-i abil, valdav on CYP3A4 panus ja vähemal määral osalevad CYP2C19 ja flaviini sisaldavad monooksügenaasid (FMO).

Tugevad ja mõõdukad CYP3A inhibiitorid

Ketokonasooli (tugev CYP3A4 inhibiitor: 200 mg kaks korda ööpäevas) manustamine koos fedratiniibi ühekordse annusega (300 mg) suurendas fedratiniibi plasmakontsentratsiooni ja aja kõvera alust pinda nullist lõpmatuseni (AUC_{inf}) ligikaudu 3-kordselt (vt lõik 4.2).

Simulatsioonid füsioloogial põhinevate farmakokineetika mudelitega näitasid, et mõõdukate CYP3A4 inhibiitorite erütromütsiini (500 mg kolm korda ööpäevas) või diltiaseemi (120 mg kaks korda ööpäevas) samaaegsel manustamisel fedratiniibiga 400 mg üks kord ööpäevas on prognoositav fedratiniibi AUC suurenemine tasakaalukontsentratsiooni juures 1,1 korda. Kõrvaltoimete tekkimist pärast mõõduka CYP3A4 inhibiitori pikaajalist samaaegset manustamist ei saa välistada.

CYP3A4 ja CYP2C19 samaaegne inhibeerimine

Flukonasooli (nii CYP3A4 kui ka CYP2C19 inhibiitor, 200 mg üks kord ööpäevas) samaaegne manustamine fedratiniibi ühekordse annusega (100 mg) suurendas fedratiniibi AUC_{inf} -i 1,7 korda. PBPK simulatsioonide põhjal suurendab flukonasooli (200 mg üks kord ööpäevas) ja fedratiniibi 400 mg ööpäevase annuse samaaegne manustamine fedratiniibi AUC-d tasakaalukontsentratsiooni juures 1,5 korda.

Fedratiniibi kontsentratsiooni võimaliku suurenemise tõttu on võimalik, et patsiendid, kes manustavad samaaegselt ravimeid, mis inhibeerivad nii CYP3A4 kui ka CYP2C19, vajavad intensiivsemat ohutuse jälgimist ning vajaduse korral kõrvaltoimetest olenevat Inrebeci annuste muutmist (vt lõik 4.2).

Tugevad ja mõõdukad CYP3A4 indutseerijad

Rifampitsiini (tugev CYP3A4 indutseerija; 600 mg üks kord ööpäevas) või efavirensi (mõõdukas CYP3A4 indutseerija; 600 mg üks kord ööpäevas) samaaegne manustamine fedratiniibi ühekordse annusega (500 mg) vähendas fedratiniibi AUC_{inf} -d vastavalt ligikaudu 80 või 50%.

Prootonpumba inhibiitorid

Pantoprasooli (prootonpumba inhibiitor: 40 mg ööpäevas) samaaegne manustamine fedratiniibi ühekordse annusega (500 mg) suurendas kliiniliselt oluliselt (1,15 korda) fedratiniibi AUC_{inf} -i. Seetõttu mao pH taseme tõus eeldatavalt kliiniliselt oluliselt fedratiniibi kontsentratsiooni ei mõjuta ning fedratiniibi samaaegsel manustamisel mao pH taset tõstvate ainetega ei ole annuse kohandamine vajalik.

Fedratiniibi toime teistele ravimitele

Toimed ensüümidele: CYP3A4, CYP2C19 või CYP2D6 substraadid

Fedratiniibi samaaegne manustamine CYP3A4 substraadi midasolaamiga (2 mg), CYP2C19 substraadi omeprasooliga (20 mg) ja CYP2D6 substraadi metoprolooliga (100 mg) suurendab midasolaami, omeprasooli ja metoprolooli AUC_{inf} -d vastavalt 3,8-, 2,8- ja 1,8-kordselt ja maksimaalseid kontsentratsioone (C_{max}) 1,8-, 1,1- ja 1,6-kordselt. Seetõttu tuleb ravimite kasutamisel, mis on CYP3A4, CYP2C19 või CYP2D6 substraadid, vajaduse korral annust kohandada, jälgides hoolikalt ohutust ja efektiivsust.

Toimed transporteritele

In vitro uuringutes inhibeerib fedratiniib P-glükoproteiini (P-gp), rinnavähi resistentsusvalku (BCRP), MATE1, MATE2-K, orgaanilisi anioone transportivat polüpeptiidi (OATP)1B1, OATP1B3 ja OCT 2. Fedratiniibi ühekordse annuse (600 mg) manustamisel koos digoksiini (P-gp substraat: 0,25 mg), rosuvastatiini (OATB1/1B3 ja BCRP substraat: 10 mg) ja meformiini (OCT2 ja MATE1/2-K substraat: 1000 mg) ühekordse annusega ei olnud kliiniliselt olulist toimet digoksiini, rosuvastatiini ja meformiini AUC_{inf} -le. Fedratiniibi juuresolekul vähenes meformiini eritumine neerude kaudu 36%. Meformiini glükoosi langetav farmakodünaamiline toime vähenes fedratiniibi juuresolekul tõstes glükoosi AUC_{0-3h} 17%. Neerudes OCT2 ja MATE1/2-K kaudu erituvate ravimitega koos kasutamisel tuleb olla ettevaatlik ning vajadusel annust kohandada.

Vereloome kasvufaktorid

Fedratiniibi samaaegset kasutamist vereloome kasvufaktoritega ei ole uuritud. Ei ole teada, kas JAK-i inhibeerimine fedratiniibi poolt vähendab vereloome kasvufaktorite toimet või kas vereloome kasvufaktorid mõjutavad fedratiniibi efektiivsust (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / rasestumisvastased vahendid

Rasestumisvõimelisi naisi tuleb nõustada, et nad peavad vältima rasestumist Inrebici kasutamise ajal ja kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal Inrebiciga ja vähemalt 1 kuu jooksul pärast viimase annuse võtmist.

Rasedus

Inrebici kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3); neis uuringutes oli kontsentratsioon madalam kui kontsentratsioon inimesel soovitatava annuse korral. Inrebic võib oma toimemehhanismi tõttu loodet kahjustada. Inrebic kuulub JAK inhibiitorite ravimirühma, mis on põhjustanud kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide korral tiinetel rottidel ja küülikutel embrüo-loote suremust ja teratogeensust. Raseduse ajal on Inrebic vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Fertiilses eas naised peavad kasutama ravi ajal ja vähemalt 1 kuu jooksul pärast viimast annust efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Kui Inrebici kasutatakse raseduse ajal või kui patsient rasestub ravi ajal selle ravimiga, tuleb patsienti teavitada võimalikust ohust lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas fedratiniib/metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski rinnaga toidetavale imikule ei saa välistada.

Rinnaga toitmine tuleb lõpetada ravi ajal Inrebiciga ja vähemalt 1 kuu pärast Inrebici viimase annuse saamist.

Fertiilsus

Fedratiniibi toime kohta inimese fertiilsusele andmed puuduvad. Toime kohta loomade fertiilsusele kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide korral andmed puuduvad (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Inrebic mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsiendid, kellel tekib pärast Inrebici võtmist pearinglus, peavad autojuhtimisest ja masinate kasutamisest hoiduma.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Teavet Inrebici üldise ohutuse kohta hinnati 608 patsiendil, kellele manustati I, II ja III faasi kliinilistes uuringutes Inrebici korduvaid annuseid.

Primaarne või sekundaarne müelofibroos (JAKARTA, JAKARTA2, ARD11936)

Kliinilistes uuringutes primaarse müelofibroosi, tõelise polütsüteemia järgse müelofibroosi või essentsiaalse trombotsüteemia järgse müelofibroosiga patsientidel, keda raviti 400 mg Inrebiciga (N = 203), sealhulgas varem ruksolitiniibi kasutanud patsientidel (N = 97; JAKARTA2), oli kasutamise mediaanaeg 35,6 nädalat (vahemik 0,7...114,6 nädalat) ja alustatud tsüklite mediaanarv

(1 tsükkel = 28 päeva) oli 9 tsüklit. 63% 203 patsiendist kasutas ravimit 6 kuud või kauem ja 38% kasutas 12 kuud või kauem.

203 primaarse müelofibroosiga patsiendil, keda raviti kliinilistes uuringutes 400 mg Inrebiciga, olid kõige sagedamad mittehematoloogilised kõrvaltoimed kõhulahtisus (67,5%), iiveldus (61,6%) ja oksendamine (44,8%). Kõige sagedamad hematoloogilised kõrvaltoimed olid laborianalüüside alusel aneemia (99,0%) ja trombotsütopeenia (68,5%) (tabel 2). Kõige sagedamad tõsised kõrvaltoimed 400 mg-ga ravitud primaarse müelofibroosiga patsientidel olid aneemia (2,5% teatatud kõrvaltoimete ja mitte laborianalüüside põhjal) ja kõhulahtisus (1,5%). Püsivalt lõpetati ravi kõrvaltoime tõttu olenemata põhjusest 24%-l patsientidest, kes kasutasid 400 mg Inrebici.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kliinilistes uuringutes kogu ravi jooksul esinenud kõrvaltoimed (tabel 2) on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside järgi. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed esitatud esinemissageduse järgi alates kõige sagedamatest. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2. Kõik kõrvaltoimed organsüsteemi klassi ja eelistatava termini järgi

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Kõik astmed Esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Kuseteede infektsioon	Väga sage
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia ^a	Väga sage
	Trombotsütopeenia ^a	Väga sage
	Neutropeenia ^a	Väga sage
	Veritsemine ^b	Väga sage
Ainevahetus- ja toitumishäired	Lipaasisalduse suurenemine ^a	Väga sage
	Amülaasisalduse suurenemine ^a	Väga sage
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Väga sage
	Wernicke entsefalopaatia	Sage
	Pearinglus	Sage
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon	Sage
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Väga sage
	Oksendamine	Väga sage
	Iiveldus	Väga sage
	Kõhukinnisus	Väga sage
	Düspepsia	Sage
Maksa ja sapiteede häired	Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ^a	Väga sage
	Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ^a	Väga sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Luuvalu	Sage
	Lihasspasmid	Väga sage
	Jäsemevalu	Sage

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Kõik astmed Esinemissagedus
Neerude ja kuseteede häired	Kreatiniinisalduse suurenemine veres ^a	Väga sage
	Düsuuria	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Kurnatus/ asteenia	Väga sage
Uuringud	Kehakaalu tõus	Sage

MedDRA = ravimijärelevalve meditsiinisõnastik (*Medical dictionary of regulatory activities*)

SMQ = MedDRA standardne päring (*Standardized MedDRA Query*; meditsiiniline mõiste, mitmest MedDRA eelistatavast terminist koosnev rühm).

^a Laborianalüüsil põhinev esinemissagedus.

^b Veritsemise hõlmab trombotsütoopeniaga seotud igat liiki veritsemist, mis vajab kliinilist sekkumist. Veritsemist hinnatakse MedDRA standardse päringu veritsemisega seotud terminite järgi (laiemas tähenduses).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Entsefalopaatia, sealhulgas Wernicke entsefalopaatia

Kliinilistes uuringutes esines tõsiseid entsefalopaatia juhtumeid, sealhulgas üks tuvastatud Wernicke entsefalopaatia juhtum, 1,3%-l (8/608) Inrebiciga ravitud patsientidest; 7 patsienti kasutas Inrebici enne neuroloogiliste nähtude tekkimist annuses 500 mg ööpäevas ja neil oli eelsoodumust põhjustavaid tegureid, nagu alatoitlus, seedetraktiga seotud kõrvaltoimed ja muud riskifaktorid, mis võivad põhjustada tiamiini puudulikkust. Ühel patsiendil, keda raviti Inrebiciga annuses 400 mg, diagnoositi hepaatiline entsefalopaatia. Enamik juhtumeid leevenes mõne neuroloogilise jääknähuga, sealhulgas mälu halvenemine, kognitiivsete võimete halvenemine ja pearinglus, välja arvatud üks surmaga lõppenud juhtum (1/608; 0,16%). See patsient, kellel olid pea- ja kaelavähk, metastaasid ajus, söömisraskused ja kaalulangus, oli saanud fedratiniibi 500 mg uuringus muul näidustusel (vt lõikudes 4.2 ja 4.4 juhiseid jälgimiseks ja raviks ning lõik 4.9).

Seedetrakti toksilisus

Inrebiciga ravitud patsientide kõige sagedamate kõrvaltoimete seas olid iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Primaarse müelofibroosiga patsientidel, keda raviti 400 mg Inrebiciga, esines kõhulahtisus 68%-l patsientidest, iiveldus 62%-l patsientidest ja oksendamine 45%-l patsientidest. 3. astme kõhulahtisust, iiveldust ja oksendamist esines vastavalt 5%-l, 0,5%-l ja 2%-l patsientidest. Mediaanaeg ükskõik millise astme iivelduse, oksendamise ja kõhulahtisuse tekkimiseni oli 2 päeva ning 75% juhtudest tekkis 3 nädala jooksul alates ravi algusest. Annustamise katkestamist ja annuse vähendamist seedetraktiga seotud toksilisuste tõttu esines vastavalt 11%-l ja 9%-l patsientidest. 400 mg Inrebici kasutamine lõpetati püsivalt seedetraktiga seotud toksilisuse tõttu 4%-l patsientidest (juhiseid jälgimiseks ning raviks vt lõikudes 4.2 ja 4.4).

Aneemia

3. astme aneemia tekkis 52%-l primaarse või sekundaarse müelofibroosiga patsientidest, keda raviti 400 mg Inrebiciga. Mediaanaeg 3. astme aneemia esmakordse tekkimiseni oli ligikaudu 60 päeva ja 75% juhtudest tekkis 4 kuu jooksul alates ravi alustamisest. Vere punaliblede ülekandeid sai 58% 400 mg Inrebiciga ravitud patsientidest ja ravi 400 mg Inrebiciga lõpetati aneemia tõttu püsivalt 1,5%-l patsientidest (juhiseid jälgimiseks ning raviks vt lõikudes 4.2 ja 4.4).

Trombotsütoopenia

Primaarse või sekundaarse müelofibroosiga patsientidel, keda raviti 400 mg Inrebiciga, tekkis vastavalt 14%-l ja 9%-l patsientidest 3. ja 4. astme trombotsütoopenia. Mediaanaeg 3. või 4. astme trombotsütoopenia esmakordse tekkimiseni oli ligikaudu 70 päeva ja 75% juhtudest tekkis 7 kuu jooksul alates ravi alustamisest. Trombotsüütide ülekandeid said 9% 400 mg Inrebiciga ravitud patsientidest. Kliinilist sekkumist vajanud veritsemise (trombotsütoopenia tõttu) tekkis 11%-l patsientidest. Ravi lõpetati püsivalt trombotsütoopenia tõttu 3%-l patsientidest (juhiseid jälgimiseks ning raviks vt lõikudes 4.2 ja 4.4).

Neutropeenia

4. astme neutropeenia tekkis 3,5%-l patsientidest ja annustamine katkestati neutropeenia tõttu 0,5%-l patsientidest (juhiseid jälgimiseks ning raviks vt lõikudes 4.2 ja 4.4).

Maksatoksilisus

ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse tõusu (kõik astmed) esines vastavalt 52%-l ja 59%-l ja see oli 3. või 4. astmega vastavalt 3%-l ja 2%-l 400 mg Inrebiciga ravitud patsientidest. Mediaanaeg ükskõik millise astmega transaminaaside aktiivsuse tõusuni oli ligikaudu 1 kuu ja 75% juhtudest tekkis 3 kuu jooksul alates ravi alustamisest (juhiseid jälgimiseks ning raviks vt lõikudes 4.2 ja 4.4).

Amülaasi/lipaasi sisalduse suurenemine

Amülaasi- ja/või lipaasisisalduse suurenemist (kõik astmed) esines vastavalt 24%-l ja 40-1% Inrebiciga ravitud primaarse müelofibroosiga patsientidest. Enamik neist juhtudest olid 1. või 2. astmega ning vastavalt 3./4. astmega olid 2,5% ja 12% juhtudest (vt lõik 4.2). Mediaanaeg ükskõik millise astmega amülaasi- ja/või lipaasisisalduse suurenemiseni oli 16 päeva ja 75% juhtudest tekkis 3 kuu jooksul alates ravi alustamisest. Ravi lõpetati püsivalt amülaasi- ja/või lipaasisisalduse suurenemise tõttu 1,0%-l 400 mg of Inrebici saanud patsientidest (juhiseid jälgimiseks ning raviks vt lõikudes 4.2 ja 4.4).

Kreatiniinisalduse suurenemine

Kreatiniinisalduse suurenemist (kõik astmed) esines 74%-l primaarse müelofibroosiga patsientidest, kes võtsid 400 mg Inrebici. Need suurenemised olid üldjuhul asümptomaatilised 1. või 2. astme juhtumid ning 3. astme suurenemisi täheldati 3%-l patsientidest. Mediaanaeg ükskõik millise astmega kreatiniinisalduse suurenemiseni oli 27 päeva ja 75% juhtudest tekkis 3 kuu jooksul alates ravi alustamisest. Annustamise katkestamist ja annuse vähendamist kreatiniinisalduse suurenemise tõttu esines vastavalt 1%-l ja 0,5%-l patsientidest. Ravi lõpetati püsivalt kreatiniinisalduse suurenemise tõttu 1,5%-l 400 mg Inrebiciga ravitud patsientidest (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Inrebici üleannustamiste kohta on vähe kogemusi. Inrebici kliinilistes uuringutes müelofibroosiga patsientidel suurendati annuseid 600 mg-ni ööpäevas, sealhulgas manustati ekslikult 1 üleannus 800 mg. Annustel üle 400 mg kaldus tekkima sagedamini seedetraktiga seotud toksilisust, kurnatust ja pearinglust, samuti aneemiat ja trombotsütopeeniat. Kliiniliste uuringute koondandmete põhjal seostati 500 mg annustega entsefalopaatiat, sealhulgas Wernicke entsefalopaatiat. Üleannuse korral ei tohi Inrebici rohkem manustada; patsienti tuleb kliiniliselt jälgida ja võtta kliinilise näidustuse korral toetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, proteiinkinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EJ02

Toimemehhanism

Fedratiniib on kinaasi inhibiitor, millel on metsiktüüpi ja mutatsiooniga aktiveeritud Janus-kinaasi 2 (JAK2) ja FMS-i sarnase türosiinkinaasi 3 (FLT3) vastane aktiivsus. Fedratiniib on

JAK2 selektiivne inhibiitor, millel on suurem inhibeeriv aktiivsus JAK2 kui sama perekonna JAK1, JAK3 ja TYK2 suhtes. Fedratiniib vähendas transkriptsiooni signaali edastavate ja aktiveerivate valkude (STAT3/5) JAK2-vahendatud fosforüülimist ning inhibeeris pahaloomuliste rakkude vohamist *in vitro* ja *in vivo*.

Farmakodünaamilised toimed

Fedratiniib inhibeerib tsütokiinide indutseeritud signaali vahendaja ja transkriptsiooni aktivaatori (STAT)3 fosforüülimist müelofibroosiga patsientide täisveres. Ühekordse annuse 300, 400 või 500 mg fedratiniibi manustamise tulemusena tekkis STAT3 fosforüülimise maksimaalne inhibeerimine ligikaudu 2 tunni möödumisel annustamisest ja 24 tunni möödumisel taastusid ravieelsetele lähedased väärtused. Tasakaalukontsentratsiooni farmakokineetikaga saavutati sarnased inhibeerimise tasemed pärast 300, 400 või 500 mg fedratiniibi manustamist ööpäevas 1. tsükli 15. päeval.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Müelofibroosiga patsientidel tehti kaks põhilist kliinilist uuringut (JAKARTA ja JAKARTA2). JAKARTA oli randomiseeritud, platseebokontrolliga III faasi uuring patsientidel, keda ei olnud JAK inhibiitoriga varem ravitud. JAKARTA2 oli ühe ravirühmaga uuring ruksolitiniibiga ravitud patsientidel.

JAKARTA: müelofibroosiga, varem JAK inhibiitoriga ravimata patsiendid

JAKARTA oli topeltpime, randomiseeritud, platseebokontrolliga III faasi uuring keskmise-2 või kõrge riskiga müelofibroosi, tõelise polütsütemia järgse müelofibroosi või essentsiaalse trombotsütemia järgse müelofibroosiga patsientidel, kellel oli splenomegalia ja trombotsüütide arv $\geq 50 \times 10^9/l$. Kokku 289 patsienti randomiseeriti rühmadesse, kellele manustati kas Inrebici 500 mg (N = 97), 400 mg (n = 96) või platseebot (n = 96) üks kord ööpäevas vähemalt 24 nädala jooksul (6 x 28-päevased tsüklid). Platseebot saanud patsiendid võisid pärast 24 nädala möödumist üle minna aktiivravile. 400 mg annus näis olevat paremini talutav kui 500 mg annus, sest 400 mg rühmas tekkis vähematel patsientidel ravi ajal tekkinud 3. või 4. astme kõrvaltoimeid, ravi ajal tekkinud annuse vähendamist või annustamise katkestamist põhjustanud kõrvaltoimeid ja ravi ajal tekkinud kõrvaltoimeid, mille tõttu ravi püsivalt lõpetati. 59% patsientidest olid mehed ja mediaanvanus oli 65 aastat (vahemik 27...86 aastat), 40% patsientidest olid 65- kuni 74-aastased ja 11% patsientidest vähemalt 75 aasta vanused. 64%-l patsientidest oli primaarne müelofibroos, 26%-l oli tõelise polütsütemia järgne müelofibroos ja 10%-l essentsiaalse trombotsütemia järgne müelofibroos. 52%-l patsientidest oli keskmise-2 riskiga ja 48%-l kõrge riskiga haigus. Mediaanne ravieelne hemoglobiinisaldus oli 10,2 g/dl (vahemik 4,5...17,4 g/dl). Mediaanne trombotsüütide arv oli $213,5 \times 10^9/l$ (vahemik $23,0...1155,0 \times 10^9/l$); 16,3%-l patsientidest oli trombotsüütide arv $< 100 \times 10^9/l$ ja 83,7%-l patsientidest oli trombotsüütide arv $\geq 100 \times 10^9/l$. Patsientide ravieelne mediaanne palpeeritav põrna pikkus oli 15 cm (vahemik 4...40 cm) ja ravieelne mediaanne põrna maht magnetresonantsuuringuga (MRT) või kompuutertomograafiaga (KT) mõõdetuna oli 2568,0 ml (vahemik 316...8244 ml). (Mediaanne normaalse põrna maht on ligikaudu 215 ml.)

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli nende patsientide osakaal, kes saavutasid 24. nädalaks (6. tsükli lõpuks) põrna mahu $\geq 35\%$ vähenemise ravieelsega võrreldes MRT või KT-ga mõõdetuna ja kinnitatuna 4 nädala järel.

Põhiline teisene tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kellel vähenes 6. tsükli lõpuks sümptomite üldskoor ravieelsega võrreldes $\geq 50\%$, mõõdetuna müelofibroosi sümptomite hindamise muudetud vormi (*modified Myelofibrosis Symptoms Assessment Form*, MFSAF) v2.0 päevikuga.

Põrna mahu vähenemise analüüsid on esitatud tabelis 3.

Tabel 3. Patsientide osakaal, kellel saavutati III faasi uuringus JAKARTA 6. tsükli lõpuks põrna mahu vähenemine ravielsega võrreldes (ravikavatsuslik (ITT) populatsioon)

Põrna maht ja suurus 6. tsükli lõpus	Inrebic 400 mg N = 96 n (%)	Platseebo N = 96 n (%)
Põrna maht		
Patsientide arv (%), kelle põrna maht vähenes 6. tsükli lõpuks 35% või rohkem	45 (46,9)	1 (1,0)
95% usaldusvahemik	36,9; 56,9	0,0; 3,1
p-väärtus	p < 0,0001	
Patsientide arv (%), kelle põrna maht vähenes 6. tsükli lõpuks 35% või rohkem (järelkontrolli uuringuga 4 nädalat hiljem)	35 (36,5)	1 (1,0)
95% usaldusvahemik	26,8; 46,1	0,0; 3,1
p-väärtus	p < 0,0001	

Inrebic 400 mg rühmas saavutas suurem osa patsientidest põrna mahu $\geq 35\%$ vähenemise ravielsega võrreldes olenemata JAK^{V617F} mutatsiooni olemasolust või puudumisest.

Kaplan-Meieri hinnangute põhjal oli põrna ravivastuse kestuse mediaan Inrebic 400 mg rühmas 18,2 kuud.

Muudetud MFSAF sisaldas 6 põhilist müelofibroosiga seotud sümptomit: öine higistamine, sügelus, ebamugavustunne kõhu piirkonnas, varane täiskõhutunne, valu vasakul pool roiete all ja luu- või lihaskvalu. Sümptomeid mõõdeti skaalal 0 (puudus) kuni 10 (tugevaim võimalik).

Patsientide protsent (95% usaldusvahemik), kellel sümptomite üldskoor vähenes 6. tsükli lõpuks $\geq 50\%$, oli Inrebic 400 mg rühmas 40,4% ((36/89, 95% usaldusvahemik: 30,3%, 50,6%) ja platseeborühmas 8,6% (7/81, 95% usaldusvahemik: 2,5%, 14,8%).

JAKARTA2: müelofibroosiga patsiendid, keda on ravitud ruksolitiniibiga

JAKARTA2 oli mitmekeskuseline, avatud, ühe ravirühmaga uuring patsientidel, keda oli varem ravitud ruksolitiniibiga ja kellel oli diagnoositud keskmise-1 taseme koos sümptomitega, keskmise-2 või kõrge riskiga primaarne müelofibroos, tõelise polütsütemia järgne müelofibroos või essentsiaalse trombotsütemia järgne müelofibroos koos splenomegaliaga ja trombotsüütide arv oli $\geq 50 \times 10^9/l$. Kaasati kokku 97 patsienti, kes olid varem saanud intensiivset ravi (79% patsientidest oli saanud ≥ 2 varasemat ravi ja 13% oli saanud ≥ 4 varasemat ravi) ja kellel alustati ravi Inrebic 400 mg-ga üks kord ööpäevas ja oli lubatud suurendada annust 600 mg-ni. 55% patsientidest olid mehed ja mediaanvanus oli 67 aastat (vahemik 38...83 aastat), 58% patsientidest olid üle 65 aasta vanused, 46% patsientidest 65- kuni 74-aastased ja 17% patsientidest vähemalt 75 aasta vanused. 55%-l patsientidest oli primaarne müelofibroos, 26%-l oli tõelise polütsütemia järgne müelofibroos ja 19%-l essentsiaalse trombotsütemia järgne müelofibroos. 16%-l patsientidest oli keskmise-1 koos sümptomitega, 49%-l keskmise-2 ja 35%-l kõrge riskiga haigus. Mediaanne ravielse hemoglobiinisaldus oli 9,8 g/dl (vahemik 6,8...15,3 g/dl). Mediaanne trombotsüütide arv oli $147,0 \times 10^9/l$ (vahemik $48,0...929,0 \times 10^9/l$); 34,0%-l patsientidest oli trombotsüütide arv $< 100 \times 10^9/l$ ja 66,0%-l patsientidest oli trombotsüütide arv $\geq 100 \times 10^9/l$. Patsientide ravielse mediaanne palpeeritav põrna pikkus oli 18 cm (vahemik 5...36 cm) ja ravielse mediaanne põrna maht magnetresonantsuuringuga (MRT) või kompuutertomograafiaga (KT) mõõdetuna oli 2893,5 ml (vahemik 737...7815 ml).

Varasem ruksolitiniibi kasutamise mediaanne kestus oli 10,7 kuud (vahemik 0,1...62,4 kuud). 71% patsientidest oli saanud enne uuringusse kaasamist ruksolitiniibi annuses 30 mg või 40 mg.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli nende patsientide osakaal, kes mõõdetuna MRT või KT-ga saavutasid 6. tsükli lõpuks põrna mahu $\geq 35\%$ vähenemise ravieelsega võrreldes.

Esmase tulemusnäitaja osas oli Inrebic 400 mg annust kasutanud patsientide protsent (95% usaldusvahemik), kellel mõõdetuna MRT või KT-ga saavutati 6. tsükli lõpuks põrna mahu $\geq 35\%$ vähenemine, 22,7% (22/97, 95% usaldusvahemik: 14,8%, 32,3%).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Inrebiciga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta müelofibroosi näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Fedratiniibi annuse 300 mg kuni 500 mg üks kord ööpäevas (0,75- kuni 1,25-kordne soovitatav annus 400 mg) manustamisel suurenevad fedratiniibi C_{\max} -i ja plasmakontsentratsiooni ja aja kõvera aluse pindala annustamisintervalli ulatuses (AUC_{τ}) geomeetrilise keskmise väärtused annusega proportsionaalselt. Keskmised tasemed tasakaalukontsentratsioonis saavutatakse üks kord ööpäevas annustamisega 15 päeva jooksul. Keskmised akumulatsiooni suhtarvud on primaarse müelofibroosiga, tõelise polütsiteemia järgse müelofibroosiga või essentsiaalse trombotsütoopenia järgse müelofibroosiga täiskasvanud patsientidel sarnased, 3- kuni 4-kordsed.

Annuse 400 mg kasutamisel üks kord ööpäevas on fedratiniibi $C_{\max,ss}$ -i geomeetriline keskmine (variatsioonikoefitsient, %CV) müelofibroosiga patsientidel 1804 ng/ml (49%) ja $AUC_{\tau,ss}$ -i geomeetriline keskmine 26870 ng.h/ml (43%).

Pärast suukaudset manustamist 400 mg üks kord ööpäevas imendub fedratiniib kiiresti, C_{\max} saavutatakse tasakaalukontsentratsiooni juures 3 tunniga (vahemik: 2...4 tundi). Massitasakaalu uuringu põhjal on fedratiniibi suukaudne imendumine inimestel hinnanguliselt ligikaudu 63...77%.

Vähese rasvasisaldusega, madala kalorsusega (kokku 162 kalorit: 6% rasvadest, 78% süsivesikutest ja 16% valkudest) või suure rasvasisaldusega, kõrge kalorsusega (kokku 815 kalorit: 52% rasvadest, 33% süsivesikutest ja 15% valkudest) toidukord suurendas fedratiniibi ühekordse 500 mg annuse AUC_{inf} -d kuni 24% ja C_{\max} -i kuni 14%. Seega võib fedratiniibi võtta koos toiduga või ilma, sest toidul kliiniliselt olulist mõju fedratiniibi farmakokineetikale ei täheldatud. Manustamine koos suure rasvasisaldusega toiduga võib vähendada iivelduse ja oksendamise esinemissagedust, seetõttu on soovitatav võtta fedratiniibi koos toiduga.

Jaotumine

Fedratiniibi keskmine näiv jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni juures on müelofibroosiga patsientidel annusega 400 mg üks kord ööpäevas 1770 l, mis näitab ulatuslikku jaotumist kudedesse. Fedratiniib seondub inimese plasmavalkudega ligikaudu 95%, peamiselt alfa1-happe glükoproteiiniga.

Biotransformatsioon

Fedratiniib metaboliseerub mitme CYP-i abil *in vitro*, valdav on CYP3A4 panus ja vähemal määral osalevad CYP2C19 ja FMOd.

Pärast radiomärgistusega fedratiniibi suukaudset manustamist oli fedratiniib põhiline süsteemses vereringes sisalduv aine (ligikaudu 80% plasma radioaktiivsusest). Mitte ükski metaboliit ei moodusta rohkem kui 10% kogu lähteainega seotud kontsentratsioonist plasmas.

Eritumine

Pärast radiomärgistusega fedratiniibi ühekordset suukaudset annust toimus eritumine eelkõige metabolismi teel, ligikaudu 77% radioaktiivsusest eritus väljaheitega ja ainult ligikaudu 5% eritus uriiniga. Põhiline komponent eritistes oli lähteaine muutumatul kujul, mis moodustas väljaheites ja uriinis vastavalt keskmiselt ligikaudu 23% ja 3% annusest.

Fedratiniibi farmakokineetikale müelofibroosiga patsientidel on iseloomulik kahefaasiline dispositsioon efektiivse poolväärtusajaga 41 tundi, lõplik poolväärtusaeg on ligikaudu 114 tundi ja näiv kliirens (CL/F) (%CV) 13 l/h (51%).

Eirühmad

Vanus, kehakaal, sugu ja rass

Populatsiooni farmakokineetika analüüsis 452 patsiendi kohta saadud kumulatiivsete andmete põhjal vanusel (analüüs hõlmas 170 patsienti vanuses 65...74 aastat, 54 vanuses 75...84 aastat ja 4 vanuses 85+ aastat), kehakaalul (40 kuni 135 kg), sool (analüüs hõlmas 249 meest ja 203 naist) ja rassil (analüüs hõlmas 399 europiidsest rassist, 7 mustanahalist, 44 asiaati ja 2 muust rassist patsienti) kliiniliselt olulist toimet fedratiniibi farmakokineetikale ei täheldatud.

Neerukahjustus

Pärast fedratiniibi 300 mg ühekordset annust suurenes mõõduka neerukahjustusega (CL_{cr} 30 ml/min kuni 59 ml/min C-G järgi) uuringus osalejatel fedratiniibi AUC_{inf} 1,5-kordselt ja raske neerukahjustusega (CL_{cr} 15 ml/min kuni 29 ml/min C-G järgi) uuringus osalejatel 1,9-kordselt võrreldes normaalse neerufunktsiooniga uuringus osalejatega (CL_{cr} ≥ 90 ml/min C-G järgi).

Populatsiooni farmakokineetika analüüsis 452 patsiendi kohta saadud kumulatiivsete andmete põhjal kergel neerukahjustusel (määratletud kui $60 \leq \text{CL}_{cr} < 90$ ml/min) kliiniliselt olulist mõju fedratiniibi farmakokineetikale ei täheldatud.

Maksakahjustus

Fedratiniibi ühekordse suukaudse annuse 300 mg ohutust ja farmakokineetikat hinnati uuringus normaalse maksafunktsiooniga ja kerge (Child-Pugh aste A) maksafunktsiooni kahjustusega uuringus osalejatel. Kerge maksafunktsiooni kahjustusega uuringus osalejatel kliiniliselt olulist toimet fedratiniibi farmakokineetikale võrreldes normaalse maksafunktsiooniga uuringus osalejatega ei täheldatud.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsis 452 patsiendi kohta saadud kumulatiivsete andmete põhjal kergel (määratletud kui üldbilirubiin ≤ normi ülempiirist ja ASAT > normi ülempiirist või üldbilirubiin 1 kuni 1,5 korda normi ülempiirist ja ükskõik milline ASAT-i aktiivsuse suurenemine; n = 115) või mõõdukal (määratletud kui üldbilirubiin > 1,5 kuni 3 korda normi ülempiirist ja ükskõik milline ASAT; n = 17) maksakahjustusel kliiniliselt olulist toimet fedratiniibi farmakokineetikale ei täheldatud.

Fedratiniibi farmakokineetikat raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh aste C) ei ole hinnatud (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Fedratiniibi on hinnatud farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ja kantserogeensuse uuringus. Fedratiniib ei olnud 6-kuulises Tg.rasH2 transgeenses hiire mudelis genotoksiline ega kantserogeenne. Prekliiniliste uuringute kohaselt fedratiniib ei inhibeeri kliiniliselt olulistest annustes tiamiini transporti seedetraktis ega ajus (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Kuni 9 kuud kestnud korduvtoksilisuse uuringutes hiirte, rottide ja koertega olid põhilised täheldatud toksilisused luuüdi hüpoplaasia; sapijuha hüpertroofia, nekroos ja proliferatsioon; lümfirakkude

atroofia/ammendumine; neerutuubulite degeneratsioon/nekroos; seedetrakti põletik; skeleti- ja südamelihase degeneratsioon/nekroos; kopsude histiotsüütne infiltratsioon; ja immunosupressiooni nähud, sealhulgas kopsupõletik ja/või abstsessid. Korduvtoksilisuse uuringutes saavutatud suurimaid plasmakontsentratsioone seostati olulise toksilisusega, sealhulgas suremusega, ning need olid madalamad suurima patsientidele soovitatava annuse 400 mg korral talutavatest plasmakontsentratsioonidest, mis näitab, et inimesed on fedratiniibi toksilisuste suhtes vähem tundlikud kui prekliinilised liigid. Toksikoloogia uuringutes kasutatud liikidel kliiniliselt olulisi kontsentratsioone ei saavutatud, seetõttu on neil uuringutel fedratiniibi kohta kliiniliselt oluliste ohutusandmete saamiseks piiratud väärtus.

Fertiilsus ja embrüo varane areng

Fedratiniib ei mõjutanud innatsükli parameetreid, paaritumisvõimet, fertiilsust, tiinestumise määra ega reproduktsiooni parameetreid rottide isas- või emasloomadel. Kontsentratsioon (AUC) oli ligikaudu 0,10 kuni 0,13 korda suurem kliinilisest kontsentratsioonist soovitatava annuse korral 400 mg üks kord ööpäevas. Korduvtoksilisuse uuringus põhjustas fedratiniib kontsentratsioonidel, mis olid ligikaudu samaväärsed kliinilise kontsentratsiooniga inimesel, isastel koertel aspermiat, oligospermiat ja seemnetorukeste degeneratsiooni (vt lõik 4.6).

Embrüo ja loote areng

Fedratiniibi manustamist tiinetele rottidele organogeneesi ajal (6. kuni 17. gestatsioonipäeval) seostati kõrvaltoimetega embrüole-lootele, sealhulgas implantatsioonijärgse kaotusega, loote väiksema kehamaasi ja skeleti väärarengutega. Neid toimeid esines rottidel ligikaudu 0,1-kordse inimesel soovitatava annuse 400 mg manustamisel üks kord ööpäevas esineva kliinilise kontsentratsiooniga. Küülikutel fedratiniib suurima testitud annusetaseme korral (kontsentratsioon ligikaudu 0,08-kordne inimesel soovitatava annuse korral esinev kliiniline kontsentratsioon) arengutoksilisust ei põhjustanud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Mikrokristalliline tselluloos ränidioksiidiga (sisaldab mikrokristallilist tselluloosi (E460) ja kolloidset veevaba ränidioksiidi (E551))
Naatriumstearüülfumaraat

Kapsli kest

Želatiin (E441)
Titaandioksiid (E171)
Punane raudoksiid (E172)

Trükitint

Šellak (E904)
Titaandioksiid (E171)
Propüleenglükool (E1520)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel polüpropüleenist lastekindla korgi ja induktsoonkuumutustihendiga.

Üks pudel sisaldab 120 kõvakapslit ja on pakitud pappkarpi.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb tagastada apteekrile ohutuks hävitamiseks vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/20/1514/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 8. veebruar 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

INREBIC 100 mg kõvakapslid
fedratiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab fedratiniibdivesinikkloriidmonohüdraati koguses, mis vastab 100 mg fedratiniibile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

120 kõvakapslit.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Lisatakse QR kood

www.inrebic-eu-pil.com

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1514/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

INREBIC

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab unikaalset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

INREBIC 100 mg kõvakapslid
fedratiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab fedratiniibdivesinikkloriidmonohüdraati koguses, mis vastab 100 mg fedratiniibile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

120 kõvakapslit.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1514/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Inrebic 100 mg kõvakapslid fedratiniib

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Inrebic ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Inrebici võtmist
3. Kuidas Inrebici võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Inrebici säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Inrebic ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Inrebic

Inrebic sisaldab toimeainena fedratiniibi. See on proteiinkinaasi inhibiitorite tüüpi ravim.

Milleks Inrebici kasutatakse

Inrebici kasutatakse suurenenud põrnaga või harvaesineva verevähi vormi müelofibroosiga seotud sümptomitega täiskasvanud patsientide raviks.

Kuidas Inrebic toimib

Suurenenud põrn on üks müelofibroosi iseloomulikke nähte. Müelofibroos on luuüdi häire, mille korral üdi asendub armkoega. Ebanormaalne üdi ei saa enam produtseerida piisavalt normaalseid vererakke ning selle tulemusena põrn tunduvalt suureneb. Inrebic võib teatavate ensüümide (mida nimetatakse Janus-kinaasideks) toime blokeerimise teel vähendada müelofibroosiga patsientidel põrna suurust ja leevendada müelofibroosiga patsientidel sümptomeid, nagu palavik, öine higistamine, luuvalu ja kaalulangus.

2. Mida on vaja teada enne Inrebici võtmist

Inrebici ei tohi võtta

- kui olete fedratiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te olete rase või või arvate end olevat rase.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne nende kapslite võtmist ja ravi ajal pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui teil tekib ükskõik milline järgmistest nähtudest või sümptomitest:

Ajukahjustus, mida nimetatakse entsefalopaatiaks, sealhulgas Wernicke entsefalopaatia.

- Segasus, mälu halvenemine või mõtlemisraskused; tasakaalu kaotamine või kõndimisraskused.
- Silmaprobleemid, nagu silmade juhuslik liikumine, kahelinägemine, nägemise hägustumine ja nägemise kaotus.

Need võivad olla ajukahjustuse entsefalopaatia nähud, kaasa arvatud Wernicke entsefalopaatia, mis võib surmaga lõppeda.

Ükskõik millise nimetatud nähu või sümptomi tekkimisel võtke kohe ühendust arstiga.

Ravi ajal pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on tugev väsimustunne, õhupuudus, naha kahvatus või südametegevuse kiirenemine – need võivad olla vere punaliblede vähesuse (aneemia) nähud;
- kui teil on ebatavaline veritsus või nahaalune verevalum, mis kestab kauem kui tavaline veritsemine vereproovi võtmisel, või igemeverejooks – need võivad olla vere punaliblede vähesuse nähud;
- kui teil on sagedad või korduvad infektsioonid, mis võib olla vere valgeliblede vähesuse näht.
- kui teil esineb iiveldust, oksendamist või kõhulahtisust;
- kui teil esineb või on kunagi esinenud probleeme neerudega;
- kui teil esineb või on kunagi esinenud probleeme maksaga;
- kui teil esineb või on kunagi esinenud probleeme kõhunäärmelega.

Teiste, sarnaste ravimi kasutamisel reumatoidartriidi raviks on täheldatud südamehäirete, verehüüvete ja vähi tekkimist. Enne ravi või ravi ajal rääkige oma arsti või apteekriga:

- kui olete vanem kui 65-aastane. 65-aastastel ja vanematel patsientidel võib olla suurem risk südamehäirete, sealhulgas infarkti ja mõningate vähivormide tekkeks;
- kui teil esineb või on esinenud probleeme südamega;
- kui teil on või on olnud vähk;
- kui te suitsetate või olete varem suitsetanud;
- kui teil on esinenud verehüübeid jalaveenides (süvaveenitromboos) või kopsuveenides (kopsuarterite trombemboolia);
- kui tekib äkki õhupuudus või hingamisraskus, valu rinnus või ülaseljas, jala või käe turse, jala valu või valulikkus või jala või käe punetus või värvimuutus, sest need võivad olla veenides tekkinud verehüüvete nähud;
- pange tähele iga uut nahamoodustist või olemasolevate nahamoodustiste muutusi. Arst võib soovitada teil käia ravi ajal Inrebiciga oma nahka regulaarselt kontrollimas.

Arst arutab teiega, kas Inrebic on teile sobiv ravim.

Vereanalüüsid

Teile tehakse enne ja pärast ravi vereanalüüse teie vererakkude (vere punalibled ja valgelibled ja trombotsüüdid) arvu, B1-vitamiini sisalduse ja maksa ja pankrease funktsiooni kontrollimiseks. Arst võib olenevalt vereanalüüside tulemustest annust kohandada või ravi lõpetada.

Lapsed ja noorukid

Inrelici ei tohi kasutada alla 18 aasta vanustel lastel ja noortel, sest seda ravimit ei ole sellel vanuserühmal uuritud.

Muud ravimid ja Inrebic

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Põhjuseks on, et Inrebic võib mõjutada mõne teise ravimi toimet. Samuti võib mõni muu ravim mõjutada Inrelici toimet.

Inrebici kõrvaltoimete tekkimise riski võivad suurendada:

- ketokonasool, flukonasool (kasutatakse seeninfektsioonide raviks);
- fluvoksamiin (kasutatakse depressiooni raviks);
- ritonaviir (kasutatakse HIV-infektsioonide / AIDS-i raviks).

Inrebici efektiivsust võivad vähendada:

- rifampitsiin (kasutatakse tuberkuloosi ja mõningate infektsioonide raviks);
- fenütoiin (kasutatakse epilepsia raviks ja krampihooegade või krampide vähendamiseks);
- efavirens (kasutatakse HIV-infektsioonide / AIDS-i raviks).

Inrebic võib mõjutada teisi ravimeid:

- midasolaam (kasutatakse abiks uinumisel või ärevuse leevendamiseks);
- omeprasool (kasutatakse maohäirete raviks);
- metoprolool (kasutatakse stenokardia või kõrge vererõhu raviks);
- metformiin (kasutatakse veresuhkru langetamiseks);
- samuti simvastatiin, S-mefenütoiin ja dekstrometorfaan.

Teie arst otsustab, kas annust on vaja muuta.

Samuti öelge arstile, kui teil on hiljuti olnud operatsioon või kui teile on kavas teha operatsioon või protseduur, sest Inrebicil võib olla teatavate sedatiivsete ainetega koostoime.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Ärge võtke Inrebici raseduse ajal. Kui olete rasestumisvõimeline, peate kasutama nende kapslite kasutamise ajal efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ja vältima rasestumist vähemalt ühe kuu jooksul pärast viimase annuse saamist.

Ärge imetage last Inrebici võtmise ajal ja vähemalt ühe kuu jooksul pärast viimase annuse võtmist, sest ei ole teada, kas see ravim eritub rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui tunnete pearinglust, ärge juhtige autot ega kasutage masinaid kuni nende kõrvaltoimete kadumiseni.

Inrebic sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Inrebici võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on 400 mg (neli 100 mg kapslit) suu kaudu üks kord ööpäevas.

Teile tehakse teie tervise jälgimiseks enne selle ravimi võtmist ja nende kasutamise ajal vereanalüüse. Kui teil tekivad Inrebici võtmise ajal teatavad kõrvaltoimed (vt lõik 4), võib arst vähendada teie annust või ravi katkestada või lõpetada.

Nende kapslite võtmine

- neelake kapslid tervelt alla, soovitatavalt veega;

- ärge avage, murdke ega närige kapsleid;
- kapsleid võib võtta koos toiduga või ilma, kuid eelistatav on võtta neid koos toiduga, et vältida iiveldust või oksendamist.

Peate jätkama Inrebici võtmist, kuni arsti juhised seda ette näevad. Ravi on pikaajaline.

Kui te võtate Inrebici rohkem, kui ette nähtud

Kui võtate kogemata liiga palju Inrebici kapsleid või suurema annuse, kui peaksite, võtke kohe ühendust oma arsti või apteekriga.

Kui te unustate Inrebici võtta

Kui te jätate annuse vahele või oksendate pärast kapsli võtmist, jätke annus vahele ja võtke järgmine annus järgmisel päeval ettenähtud ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui teil jäi eelmisel korral kapsel võtmata või oksendasite kapsli välja.

Kui te lõpetate Inrebici võtmise

Ärge lõpetage Inrebici võtmist, kuni arst ei ole teile selleks juhust andnud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Öelge kohe oma arstile, kui märkate ükskõik millist järgmistest sümptomitest, mis võib olla tõsise ajukahjustuse, entsefalopaatia (sealhulgas Wernicke entsefalopaatia), näht:

- Segasus, mälu halvenemine või mõtlemisraskused.
- Tasakaalu kaotus või kõndimisraskused.
- Silmaprobleemid, nagu kahelinägemine, nägemise hägustumine ja/või nägemise kaotus või silmade juhuslik liikumine.

Kui teil tekib muid kõrvaltoimeid, pidage nõu oma arstiga. Need võivad olla:

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- vere punaliblede vähesus, mis võib põhjustada väsimust, õhupuudust, naha kahvatust või südametegevuse kiirenemist (*aneemia*);
- trombotsüütide arvu vähenemine, mis võib põhjustada veritsemist või verevalumite kergesti tekkimist (*trombotsütopeenia*);
- vere valgeliblede arvu vähenemine (*neutropeenia*), mõnikord koos palavikuga. Vere valgeliblede vähesus võib vähendada teie võimet võidelda infektsioonidega;
- iiveldus või oksendamine;
- kõhulahtisus;
- kõhukinnisus;
- veritsus;
- kuseteede infektsioon;
- peavalu;
- lihasspasmid;
- väsimus (*kurnatus*) või nõrkus (*asteenia*);
- muutused vereanalüüside tulemustes (*alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere kreatiniinisalduse suurenemine, amülaasi- ja lipaasisalduse suurenemine*). Need võivad olla maksa-, neeru- või pankreaseprobleemide nähud.

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- pearinglus;

- vererõhu tõus (*hüpertensioon*);
- seedehäire (*düspepsia*);
- luuvalu;
- jäsemevalu, käe- või jalalabade valu;
- kehakaalu suurenemine;
- valulik urineerimine.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitamissüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Inrebi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil pärast märget „Kõlblik kuni/EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Inrebic sisaldab

- Toimeaine on fedratiniib. Üks kõvakapsel sisaldab fedratiniibi divesinikkloriidmonohüdraadina, mis vastab 100 mg fedratiniibile.
- Muud koostisosad on:
 - Kapsel sisaldab mikrokristallilist tselluloosi ränidioksiidiga (sisaldab mikrokristallilist tselluloosi (E460) ja kolloidset veevaba ränidioksiidi (E551)) ja naatriumstearüülfumaraati (vt lõik 2 „Inrebic sisaldab naatriumi“).
 - Kapsli kest sisaldab želatiini (E441), titaandioksiidi (E171) ja punast raudoksiidi (E172).
 - Valge trükitint koosneb šellakist (E904), titaandioksiidist (E171) ja propüleenglükoolist (E1520).

Kuidas Inrebic välja näeb ja pakendi sisu

- Inrebic on 21,4...22,0 mm punakaspruunid kapslid, mille kaanele on trükitud valge tindiga „FEDR“ ja korpusele „100 mg“.
- Kapslid on pakitud suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelisse, millel on tihend ja polüpropüleenist lastekindel kork. Üks pudel sisaldab 120 kapslit ja on pakitud pappkarpi.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Üksikasjalik teave selle ravimi kohta on samuti saadaval, kui skannite välispakendil oleva QR-koodi nutitelefoniga. Sama teave on saadaval veebisaidil: www.inrebic-eu-pil.com.