

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Inrebic 100 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži fedratinibklorid hidrat u količini koja odgovara 100 mg fedratiniba.

Za cijeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

Neprozirne kapsule crvenkastosmeđe boje, duljine 21,4 - 22,0 mm (veličina 0), s oznakom „FEDR“ na kapici i „100 mg“ na tijelu otisnuto bijelom tintom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Inrebic je indiciran za liječenje splenomegalije povezane s bolešću ili simptoma u odraslih bolesnika s primarnom mijelofibrozom, mijelofibrozom nakon policitemije vere ili mijelofibrozom nakon esencijalne trombocitemije koji prethodno nisu liječeni inhibitorom Janus kinaze (JAK) ili koji se liječe lijekom ruksolitinib.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Inrebic trebaju započeti i nadgledati liječnici s iskustvom u primjeni antitumorskih lijekova.

Doziranje

Bolesnici koji se liječe ruksolitinibom, prije početka liječenja lijekom Inrebic, moraju postupno smanjiti i prekinuti primjenu ruksolitiniba u skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka ruksolitiniba.

Prije početka liječenja lijekom Inrebic, povremeno tijekom liječenja i prema kliničkim indikacijama, potrebno je napraviti pretrage za određivanje početnih vrijednosti tiamina (vitamina B1), kompletne krvne slike, panela pretraga funkcije jetre, amilaze/lipaze, ureje u krvi (engl. *blood urea nitrogen*, BUN) i kreatinina. Liječenje lijekom Inrebic ne smije se započeti u bolesnika s nedostatkom tiamina, dok se razine tiamina ne korigiraju (vidjeti dio 4.4). U bolesnika s početnim vrijednostima trombocita ispod $50 \times 10^9/l$ i vrijednosti apsolutnog broja neutrofila (ABN) $< 1,0 \times 10^9/l$ ne preporuča se uvođenje terapije lijekom Inrebic.

Preporučuje se profilaktički primjenjivati antiemetike u skladu s lokalnom medicinskom praksom tijekom prvih 8 tjedana liječenja, a zatim nastaviti prema kliničkim indikacijama (vidjeti dio 4.4). Primjena lijeka Inrebic uz obrok s visokim sadržajem masti može smanjiti pojavu mučnine i povraćanja.

Preporučena doza lijeka Inrebic je 400 mg jedanput na dan.

Liječenje se može nastaviti sve dok bolesnici imaju kliničku korist. Treba razmotriti prilagodbe doze u slučaju hematoloških i nehematoloških toksičnosti (tablica 1). Primjenu lijeka Inrebic treba prekinuti u bolesnika koji ne podnose dozu od 200 mg dnevno.

Ako se doza propusti, sljedeću dozu treba uzeti sljedeći dan. Ne smiju se uzeti dodatne kapsule kako bi se nadoknadila propuštena doza.

Prilagodbe doze

U tablici 1 prikazane su prilagodbe doze zbog hematoloških toksičnosti, nehematoloških toksičnosti te liječenja Wernickeove encefalopatije (engl. *Wernicke's encephalopathy*, WE).

Praćenje i korigiranje razina tiamina

Ako je razina tiamina niska, prije početka liječenja i tijekom liječenja potrebno ih je korigirati nadoknadom. Tijekom liječenja treba povremeno procjenjivati razinu tiamina (npr. mjesečno tijekom prva 3 mjeseca i svaka 3 mjeseca nakon toga) te prema kliničkim indikacijama (vidjeti dio 4.4).

Prilagodbe doze kod istodobne primjene snažnih inhibitora CYP3A4

Ako se ne može izbjegći istovremena primjena snažnih inhibitora CYP3A4, dozu lijeka Inrebic treba smanjiti na 200 mg. Bolesnike treba iz sigurnosnih razloga pažljivo nadzirati (npr. najmanje jednom tjedno) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

U slučajevima kad se istodobna primjena sa snažnim inhibitorom CYP3A4 prekida, dozu lijeka Inrebic treba povećati na 300 mg jedanput na dan tijekom prva dva tjedna nakon prekida primjene inhibitora CYP3A4, a zatim na 400 mg jedanput na dan ako se podnosi. Prema potrebi, treba dodatno prilagoditi doze na temelju praćenja sigurnosti i djelotvornosti lijeka Inrebic.

Ponovno povećanje doze

Ako se nuspojava lijek Inrebic, koja je dovela do smanjenja doze, kontrolira učinkovitim zbrinjavanjem i toksičnost se rješi tijekom najmanje 28 dana, razina doze može se ponovno povećavati za jednu razinu doze mjesečno, do postizanja početne razine doze. Ponovno povećanje doze ne preporuča se ako je smanjenje doze bilo uzrokovano nehematološkom toksičnošću 4. stupnja, porastom vrijednosti ≥ 3 . stupnja za alanin aminotransferazu (ALT), aspartat aminotransferazu (AST) ili ukupni bilirubin ili recidivom hematološke toksičnosti 4. stupnja.

Tablica 1: Smanjenje doze zbog hematoloških, nehematoloških toksičnosti uzrokovanih liječenjem i zbrinjavanje Wernickeove encefalopatije

Hematološka toksičnost	Smanjenje doze
Trombocitopenija 3. stupnja s aktivnim krvarenjem (broj trombocita $< 50 \times 10^9/l$) ili trombocitopenija 4. stupnja (broj trombocita $< 25 \times 10^9/l$)	Prekinite primjenu lijeka Inrebic do oporavka na ≤ 2 . stupanj (broj trombocita $< 75 \times 10^9/l$) ili na početnu vrijednost. Ponovno započnite s primjenom uz dozu za 100 mg na dan nižu od posljednje primljene doze.
Neutropenijska 4. stupnja (apsolutni broj neutrofila [ABN] $< 0,5 \times 10^9/l$)	Prekinite primjenu lijeka Inrebic do oporavka na ≤ 2 . stupanj (ABN $< 1,5 \times 10^9/l$) ili na početnu vrijednost. Ponovno započinite s primjenom uz dozu za 100 mg na dan nižu od posljednje primljene doze. Faktori rasta granulocita mogu se koristiti prema procjeni liječnika (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Anemija 3. stupnja i višeg, indicirana je transfuzija (razina hemoglobina < 8,0 g/dl)	Prekinite primjenu lijeka Inrebic do oporavka na ≤ 2. stupanj (razina hemoglobina < 10,0 g/dl) ili na početnu vrijednost. Ponovno započinite s primjenom uz dozu za 100 mg na dan nižu od posljedne primljene doze.
Ponovna pojava hematološke toksičnosti 4. stupnja	Prekid liječenja lijekom Inrebic, prema procjeni liječnika.
Nehematološka toksičnost	Smanjenje doze
Mučnina, povraćanje ili proljev ≥ 3. stupnja koji nisu reagirali na suportivne mjere u roku od 48 sati	Prekinite primjenu lijeka Inrebic do oporavka na ≤ 1. stupanj ili na početnu vrijednost. Ponovno započnite s primjenom uz dozu za 100 mg na dan nižu od posljedne primljene doze.
ALT/AST ≥ 3. stupnja (> 5,0 do 20,0 x gornja granica normale [GGN]) ili bilirubin (> 3,0 do 10,0 GGN)	Prekinite primjenu lijeka Inrebic do oporavka na ≤ 1. stupanj (AST/ALT (> GGN - 3,0 x GGN) ili bilirubina (> GGN - 1,5 x GGN)) ili na početnu vrijednost. Ponovno započnite s primjenom uz dozu za 100 mg na dan nižu od posljedne primljene doze. Nadzirite ALT, AST i bilirubin (ukupni i direktni) svaka 2 tjedna tijekom najmanje 3 mjeseca nakon smanjenja doze. Ako ponovno dođe do pogoršanja na 3. stupanj ili više, prekinuti liječenje lijekom Inrebic.
Amilaza/lipaza ≥ 3. stupnja (> 2,0 do 5,0 x GGN)	Prekinite primjenu lijeka Inrebic do oporavka na 1. stupanj (> GGN – 1,5 x GGN) ili na početnu vrijednost. Ponovno započnite s primjenom uz dozu za 100 mg na dan nižu od posljedne primljene doze. Nadzirite amilazu/lipazu svaka 2 tjedna tijekom najmanje 3 mjeseca nakon smanjenja doze. Ako ponovno dođe do pogoršanja na 3. stupanj ili više, prekinuti liječenje lijekom Inrebic.
Druge nefematološke toksičnosti ≥ 3. stupnja	Prekinite primjenu lijeka Inrebic do oporavka na ≤ 1. stupanj ili na početnu vrijednost. Ponovno započnite s primjenom uz dozu za 100 mg na dan nižu od posljedne primljene doze.
Praćenje i korigiranje razina tiamina i zbrinjavanje Wernickeove encefalopatije	Smanjenje doze
Za razine tiamina ispod normalnog raspona (od 74 do 222 nmol/l)*, ali ≥ 30 nmol/l bez znakova ili simptoma WE	Prekinite liječenje lijekom Inrebic. Primjenujte dnevnu dozu od 100 mg tiamina peroralno, dok se razina tiamina ne vrati u normalan raspon*. Kad je razina tiamina unutar normalnog raspona*, razmotrite ponovno započinjanje liječenja lijekom Inrebic.
Za razinu tiamina < 30 nmol/l bez znakova ili simptoma WE	Prekinite liječenje lijekom Inrebic. Započnite liječenje parenteralnim tiaminom pri terapijskim dozama sve dok se razina tiamina ne vrati u normalan raspon*. Kad je razina tiamina unutar normalnog raspona*, razmotrite ponovno započinjanje liječenja lijekom Inrebic.

Za znakove ili simptome WE, bez obzira na razine tiamina	Prekinite liječenje lijekom Inrebic i odmah primijenite tiamin parenteralno, u terapijskim dozama.
--	--

*normalan raspon tiamina može se razlikovati ovisno o metodama koje se upotrebljavaju u laboratoriju.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Za bolesnike s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina [CLcr] 15 ml/min do 29 ml/min po Cockcroft-Gaultovoj formuli), dozu treba smanjiti na 200 mg. Nije preporučljiva modifikacija početne doze za bolesnike s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (CLcr 30 ml/min do 89 ml/min po Cockcroft-Gaultovoj formuli). Zbog mogućeg povećanja izloženosti, bolesnicima s ranije postojećim umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije može biti potreban barem tjedni sigurnosni nadzor te, ako je potrebno, prilagodbe doze na temelju nuspojava.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika lijeka Inrebic nije procijenjena u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije. Primjenu lijeka Inrebic treba izbjegavati u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh C ili ukupni bilirubin > 3 puta od GGN-a i svaki porast vrijednosti AST-a). U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije nije potrebna prilagodba početne doze.

Starije osobe

Nisu potrebne dodatne prilagodbe doze u starijih bolesnika (> 65 godina starosti).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Inrebic u djece ili adolescenata u dobi do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Inrebic je lijek za peroralnu primjenu.

Kapsule se ne smiju otvarati, lomiti ili žvakati. Treba ih progutati cijele, po mogućnosti s vodom, te se mogu uzimati sa ili bez hrane. Primjena uz obrok s visokim sadržajem masti može smanjiti pojavu mučnine i povraćanja; stoga se preporučuje uzimanje s hranom.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Trudnoća (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Encefalopatija, uključujući Wernickeovu encefalopatiju

U bolesnika koji su uzimali lijek Inrebic prijavljeni su slučajevi ozbiljne i smrtonosne encefalopatije, uključujući Wernickeovu encefalopatiju. Wernickeova encefalopatija je neurološko hitno stanje uzrokovano nedostatkom tiamina (vitamina B1). Znakovi i simptomi Wernickeove encefalopatije mogu uključivati ataksiju, promjene u mentalnom statusu i oftalmoplegiju (npr. nistagmus, diplopija). Svaka promjena mentalnog statusa, konfuzija ili oštećenje pamćenja, mora pobuditi sumnju na potencijalnu encefalopatiju, uključujući Wernickeovu encefalopatiju, i dovesti do pune procjene bolesnika, uključujući neurološki pregled, procjenu razina tiamina i slikovne pretrage (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Razine tiamina i nutritivni status u bolesnika treba procijeniti prije početka liječenja lijekom Inrebic, povremeno tijekom liječenja (npr. mjesечно tijekom prva 3 mjeseca i svaka 3 mjeseca nakon toga) i prema kliničkim indikacijama. Liječenje lijekom Inrebic ne smije se započeti u bolesnika s

nedostatkom tiamina. Ako je razina tiamina niska prije početka liječenja i tijekom liječenja, potrebno ju je korigirati. Ako se sumnja na encefalopatiju, potrebno je odmah prekinuti liječenje lijekom Inrebic i započeti parenteralno liječenje tiaminom dok se ne ispitaju svi mogući uzroci. Bolesnike je potrebno pratiti dok se simptomi ne povuku ili poboljšaju te dok se razine tiamina ne normaliziraju (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Anemija, trombocitopenija i neutropenija

Liječenje lijekom Inrebic može uzrokovati anemiju, trombocitopeniju i neutropeniju. Na početku liječenja, povremeno tijekom liječenja i prema kliničkim indikacijama (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8) potrebno je napraviti kompletну krvnu sliku. Lijek Inrebic nije ispitivan u bolesnika s početnim vrijednostima trombocita $< 50 \times 10^9/l$ i ABN $< 1,0 \times 10^9/l$.

Anemija

Anemija se obično javlja unutar prva 3 mjeseca liječenja. U bolesnika s razinom hemoglobina nižom od 10,0 g/dl na početku liječenja, postoji veća vjerljivost da će se razviti anemija 3. ili višeg stupnja tijekom liječenja te ih je potrebno pažljivo nadzirati (npr. jednom tjedno tijekom prvog mjeseca dok se ne povećaju razine hemoglobina). U bolesnika koji razviju anemiju može biti potrebna transfuzija krvi. Razmotrite smanjenje doze u bolesnika kod kojih se razvija anemija, posebno za one koji postaju ovisni o transfuziji crvenih krvnih stanica (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Trombocitopenija

Trombocitopenija se općenito javlja unutar prva 3 mjeseca liječenja. U bolesnika s niskim brojem trombocita ($< 100 \times 10^9/l$) na početku liječenja postoji veća vjerljivost da će se razviti trombocitopenija 3. ili višeg stupnja tijekom liječenja te ih je potrebno pažljivo nadzirati (npr. jedanput na tjedan tijekom prvog mjeseca dok se ne poveća broj trombocita) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Trombocitopenija je uglavnom reverzibilna i obično se liječi potpornim liječenjem, kao što su prekidi doziranja, smanjenje doze i/ili transfuzije trombocita, ako je potrebno. Bolesnici trebaju biti upoznati s povećanim rizikom od krvarenja povezanog s trombocitopenijom.

Neutropenija

Neutropenija je uglavnom bila reverzibilna i liječena privremenim prekidom primjene lijeka Inrebic (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Gastrointestinalni događaji

Mučnina, povraćanje i proljev su među najčešćim nuspojavama u bolesnika koji se liječe lijekom Inrebic. Većina nuspojava su 1. ili 2. stupnja i obično se javljaju unutar prva 2 tjedna liječenja. Razmotrite primjenu odgovarajuće profilaktičke antiemetičke terapije (npr. antagonisti receptora 5-HT3) za vrijeme liječenja lijekom Inrebic. Proljev treba odmah liječiti lijekovima protiv proljeva pri pojavi prvih simptoma. U slučajevima mučnine, povraćanja i proljeva 3. ili višeg stupnja, koji ne reagiraju na potporne mjere u roku od 48 sati, primjenu doze lijeka Inrebic treba prekinuti dok se nuspojava ne smanji na 1. stupanj ili niže/početnu vrijednost. Primjenu lijeka treba ponovno započeti dozom za 100 mg na dan nižom od posljednje primljene doze. Razine tiamina treba nadzirati i po potrebi nadoknaditi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Hepatička toksičnost

Prijavljena su povišenja vrijednosti ALT-a i AST-a kod liječenja lijekom Inrebic i jedan slučaj zatajenja jetre. U bolesnika treba pratiti funkciju jetre na početku ispitivanja, najmanje jednom mjesечно tijekom prva 3 mjeseca liječenja, povremeno tijekom liječenja i prema kliničkoj potrebi. Nakon uočene toksičnosti, bolesnike treba nadzirati najmanje svaka 2 tjedna, sve do povlačenja toksičnosti. Povišene vrijednosti ALT-a i AST-a općenito su bile reverzibilne uz prilagodbu doze ili trajni prekid liječenja (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Povišena vrijednost amilaze/lipaze

Zabilježena su povišena vrijednosti amilaze i/ili lipaze tijekom liječenja lijekom Inrebic i jedan slučaj pankreatitisa. U bolesnika treba pratiti vrijednosti amilaze i lipaze na početku ispitivanja, najmanje jednom mjesечно tijekom prva 3 mjeseca liječenja, periodički tijekom liječenja i prema kliničkoj potrebi. Nakon uočene toksičnosti, bolesnike treba nadzirati najmanje svaka 2 tjedna sve do povlačenja toksičnosti. Za porast amilaze i/ili lipaze 3. ili višeg stupnja preporučuje se prilagodba doze (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Povišena vrijednost kreatinina

Zabilježena su povišena vrijednosti kreatinina tijekom liječenja lijekom Inrebic (vidjeti dio 4.8). U bolesnika treba pratiti vrijednosti kreatinina na početku ispitivanja, najmanje jednom mjesечно tijekom prva 3 mjeseca liječenja, povremeno tijekom liječenja i prema kliničkoj potrebi. Za teško oštećenje bubrežne funkcije (CLcr 15-29 ml/min po Cockcroft-Gaultovoj formuli) preporučuju se prilagodbe doze (vidjeti dio 4.2).

Interakcije

Istodobna primjena lijeka Inrebic sa snažnim inhibitorima CYP3A4 povećava izloženost lijeku Inrebic. Povećana izloženost lijeku Inrebic može povećati rizik od nuspojava. Umjesto snažnih inhibitora CYP3A4 razmotrite druge terapije koje ne dovode do snažne inhibicije aktivnosti CYP3A4. Ako se snažni inhibitori CYP3A4 ne mogu zamijeniti, dozu lijeka Inrebic treba smanjiti tijekom primjene snažnih inhibitora CYP3A4, (npr. ketokonazola, ritonavira). Bolesnike treba iz sigurnosnih razloga pažljivo nadzirati (npr. najmanje jednom tjedno). Produljena istodobna primjena umjerenog inhibitora CYP3A4 može zahtijevati pomno sigurnosno praćenje i, po potrebi, prilagodbu doze na temelju nuspojava (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Lijekovi koji istodobno inhibiraju CYP3A4 i CYP2C19 (npr. flukonazol, fluvoksamin) ili kombinacija inhibitora CYP3A4 i CYP2C19 mogu povećati izloženost lijeku Inrebic. Stoga će sigurnost bolesnika koji istodobno primaju dvojne inhibitore CYP3A4 i CYP2C19 možda trebati intenzivnije pratiti te, ako je potrebno, prilagođavati doze lijeka Inrebic na temelju nuspojava (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Lijekovi koji snažno ili umjерено induciraju CYP3A4 (npr. fenitojn, rifampicin, efavirenz) mogu smanjiti izloženost lijeku Inrebic i treba ih izbjegavati u bolesnika koji primaju lijek Inrebic (vidjeti dio 4.5).

Ako će se lijek Inrebic primjenjivati istodobno sa supstratom CYP3A4 (npr. midazolam, simvastatin), CYP2C19 (npr. omeprazol, S-mefenitojn) ili CYP2D6 (npr. metoprolol, dekstrometorfant), potrebno je prilagoditi dozu istodobno primjenjivanih lijekova, uz pažljivo praćenje sigurnosti i djelotvornosti (vidjeti dio 4.5).

Ako će se lijek Inrebic primjenjivati istodobno s lijekovima koji se izlučuju kroz bubrege putem prijenosnika organskih kationa (engl. *organic cation transporter*, OCT) 2 i prijenosnika za izlučivanje više lijekova i toksina (engl. *multidrug and toxin extrusion*, MATE) 1/2-K (npr. metformin), potreban je oprez te po potrebi treba prilagoditi dozu (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena hematopoetskog faktora rasta i lijeka Inrebic nije ispitivana. Nisu poznate sigurnost i djelotvornost kod njihove istodobne primjene (vidjeti dijelove 4.5 i 4.2).

Veliki kardiovaskularni štetni događaji (MACE)

U velikom randomiziranom, usporednim lijekom kontroliranom ispitivanju tofacitiniba (također inhibitor JAK-a), provedenom u bolesnika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 i više godina koji su imali najmanje jedan dodatni kardiovaskularni čimbenik rizika, uz primjenu tofacitiniba u usporedbi s primjenom inhibitora TNF-a zabilježena je viša stopa velikih kardiovaskularnih štetnih događaja (engl.

major adverse cardiovascular events, MACE) definiranih kao kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda i moždani udar bez smrtnog ishoda.

Veliki kardiovaskularni štetni događaji prijavljeni su u bolesnika koji su primali lijek Inrebic. Prije početka ili nastavka terapije lijekom Inrebic potrebno je razmotriti koristi i rizike za svakog bolesnika pojedinačno, a osobito u bolesnika u dobi od 65 i više godina, bolesnika koji su trenutni ili dugogodišnji bivši pušači i bolesnika s anamnezom aterosklerotske kardiovaskularne bolesti ili drugih kardiovaskularnih čimbenika rizika.

Tromboza

U velikom randomiziranom, usporednim lijekom kontroliranom ispitivanju tofacitiniba (također inhibitor JAK-a), provedenom u bolesnika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 i više godina koji su imali najmanje jedan dodatni kardiovaskularni čimbenik rizika, uz primjenu tofacitiniba u usporedbi s inhibitorima TNF-a zabilježena je o dozi ovisna viša stopa događaja venske tromboembolije (VTE) uključujući duboku vensku trombozu (DVT) i plućnu emboliju (PE).

Događaji duboke venske tromboze i plućne embolije prijavljeni su u bolesnika koji su primali lijek Inrebic. Prije početka ili nastavka terapije lijekom Inrebic potrebno je razmotriti koristi i rizike u svakog bolesnika pojedinačno, a osobito u bolesnika s kardiovaskularnim čimbenicima rizika (vidjeti također u ovom dijelu podnaslov „Veliki štetni kardiovaskularni događaji (MACE)“).

U bolesnika s poznatim čimbenicima rizika za VTE, s izuzetkom čimbenika rizika za kardiovaskularnu ili malignu bolest, Inrebic treba primjenjivati s oprezom. Takvi čimbenici rizika uključuju prijašnji VTE, provedbu velikog kirurškog zahvata, nepokretnost, primjenu kombiniranih hormonskih kontraceptiva ili hormonske nadomjesne terapije i nasljedni poremećaj koagulacije.

Tijekom liječenja lijekom Inrebic, bolesnike je potrebno periodički kontrolirati kako bi se procijenile promjene u riziku za razvoj VTE-a.

Bolesnike sa znakovima i simptomima VTE-a treba hitro procijeniti, a u onih u kojih postoji sumnja na VTE primjenu lijeka Inrebic treba trajno prekinuti, bez obzira na dozu.

Sekundarni maligniteti

U velikom randomiziranom, usporednim lijekom kontroliranom ispitivanju tofacitiniba (još jedan inhibitor JAK-a), provedenom u bolesnika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 i više godina koji su imali najmanje jedan dodatni kardiovaskularni čimbenik rizika, uz primjenu tofacitiniba u usporedbi s inhibitorima TNF-a zabilježena je viša stopa maligniteta, osobito raka pluća, limfoma i nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC).

Limfom i drugi maligniteti prijavljeni su u bolesnika koji su primali inhibitore JAK-a, uključujući lijek Inrebic. Prije početka ili nastavka terapije lijekom Inrebic potrebno je razmotriti koristi i rizike u svakog bolesnika pojedinačno, a osobito u bolesnika u dobi od 65 i više godina i bolesnika koji su trenutni ili dugogodišnji bivši pušači.

Posebne populacije

Starije osobe

Iskustvo primjene lijeka Inrebic u dobroj skupini od 75 i više godina je ograničeno. U kliničkim je ispitivanjima 13,8 % (28/203) bolesnika liječenih lijekom Inrebic imalo 75 ili više godina, a kod njih su ozbiljne nuspojave i nuspojave koje su dovele do prekida liječenja bile češće.

Pomoćne tvari

Inrebic kapsule sadrže manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak drugih lijekova na fedratinib

Fedratinib se metabolizira putem više citokroma CYP *in vitro* uz prevladavajući doprinos CYP3A4 i uz manji doprinos CYP2C19 i flavinskih monooksigenaza (FMO).

Snažni i umjereni inhibitori CYP3A4

Istodobna primjena ketokonazola (snažnog inhibitora CYP3A4: 200 mg dvaput dnevno) s jednokratnom dozom fedratiniba (300 mg) povećala je otprilike 3 puta površinu ispod krivulje odnosa koncentracije u plazmi i vremena od nula do beskonačnosti (AUC_{inf}) za fedratinib. (vidjeti dio 4.2).

Na temelju simulacija fiziološki zasnovanog farmakokinetičkog modela (engl. *physiologically based pharmacokinetic*, PBPK), za istodobnu primjenu umjerenih inhibitora CYP3A4, eritromicina (500 mg tri puta dnevno) ili diltiazema (120 mg dva puta dnevno), s fedratinibom 400 mg jedanput dnevno, predviđa se povećanje AUC-a fedratiniba u stanju dinamičke ravnoteže za 1,1 put. Ne mogu se isključiti nuspojave nakon produljene istodobne primjene umjerenih inhibitora CYP3A4.

Istodobna inhibicija CYP3A4 i CYP2C19

Istodobna primjena flukonazola (dvojni inhibitor CYP3A4 i CYP2C19, 200 mg jedanput na dan) s jednom dozom fedratiniba (100 mg) povećala je AUC_{inf} fedratiniba za 1,7 puta.

Na temelju simulacija PBPK-a, predviđa se da će istodobna primjena flukonazola (200 mg jedanput na dan) s fedratinibom 400 mg jedanput na dan povećati AUC fedratiniba u stanju dinamičke ravnoteže za 1,5 puta.

Zbog moguće povećane izloženosti fedratinibu, sigurnost bolesnika koji istodobno primaju dvojne inhibitore CYP3A4 i CYP2C19 možda će trebati intenzivnije pratiti te, ako je potrebno, prilagođavati doze lijeka Inrebic na temelju nuspojava (vidjeti dio 4.2).

Snažni i umjereni induktori CYP3A4

Istodobnom primjenom rifampicina (snažni induktor CYP3A4: 600 mg jedanput dnevno) ili efavirenza (umjereni induktor CYP3A4: 600 mg jedanput dnevno) s jednokratnom dozom fedratiniba (500 mg) smanjen je AUC_{inf} fedratiniba za otprilike 80 %, odnosno 50 %.

Inhibitori protonske pumpe

Istodobna primjena pantoprazola (inhibitora protonske pumpe: 40 mg dnevno) s jednokratnom dozom fedratiniba (500 mg) povećala je AUC_{inf} u klinički neznačajnoj mjeri (za 1,15 puta). Stoga se ne očekuje da bi povećanje želučane pH vrijednosti imalo klinički značajan utjecaj na izloženost fedratinibu i nije potrebno prilagođavati dozu kod istodobne primjene fedratiniba s lijekovima koji povećavaju želučanu pH vrijednost.

Učinak fedratiniba na druge lijekove

Učinci na enzime: supstrati CYP3A4, CYP2C19 ili CYP2D6

Istodobna primjena fedratiniba sa supstratom CYP3A4, midazolom (2 mg), supstratom CYP2C19, omeprazolom (20 mg) i supstratom CYP2D6, metoprololom (100 mg), povećava AUC_{inf} midazolama, omeprazola i metoprolola za 3,8, odnosno 2,8, odnosno 1,8 puta i vršnu koncentraciju (C_{max}) za 1,8, odnosno 1,1 odnosno 1,6 puta. Stoga se prema potrebi treba izvršiti prilagodbe doza lijekova koji su CYP3A4, CYP2C19 ili CYP2D6 supstrati uz pažljivo praćenje sigurnosti i djelotvornosti.

Učinci na prijenosnike

U *in vitro* ispitivanjima fedratinib inhibira P-glikoprotein (P-gp), protein otpornosti raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), prijenosnike MATE1 i MATE2-K, polipeptid prijenosnik organskih aniona (engl. *organic anion transporting polypeptide*, OATP) 1B1, OATP1B3 i OCT2.

Istodobna primjena jedne doze fedratiniba (600 mg) s jednom dozom digoksina (supstrat P-glikoproteina: 0,25 mg), rosuvastatina (supstrat OATP1B1/1B3 i BCRP-a: 10 mg) i metformina (supstrat OCT2 i MATE1/2-K: 1000 mg) nije imala klinički značajnog učinka na AUC_{inf} digoksina, rosuvastatina i metformina. Bubrežni klirens metformina smanjio se za 36 % u prisutnosti fedratiniba.

Čini se da je u prisutnosti fedratiniba farmakodinamički učinak metformina na snižavanje razine glukoze oslabljen, AUC_{0-3h} glukoze bio je veći za 17 %. Potreban je oprez te po potrebi treba prilagoditi dozu lijekova koji se izlučuju kroz bubrege putem prijenosnika OCT2 i MATE1/2-K.

Hematopoetski faktori rasta

Istodobna primjena hematopoetskih faktora rasta i fedratiniba nije ispitana. Nije poznato smanjuje li inhibicija JAK-a djelovanjem fedratiniba djelotvornost hematopoetskih faktora rasta ili utječu li hematopoetski faktori rasta na djelotvornost fedratiniba (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnoj dobi/kontracepcija

Žene u reproduktivnoj dobi potrebno je savjetovati da izbjegavaju trudnoću dok primaju lijek Inrebic te da koriste učinkovitu kontracepciju za vrijeme liječenja lijekom Inrebic i još najmanje 1 mjesec nakon posljednje doze.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka Inrebic u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3); izloženost u tim ispitivanjima bila je niža od izloženosti u ljudi pri preporučenoj dozi. Na temelju mehanizma djelovanja, lijek Inrebic može uzrokovati oštećenje fetusa. Inrebic pripada skupini lijekova, inhibitorima JAK-a, koji su kod skotnih štakora i kunića pokazali da uzrokuju embriofetalnu smrtnost i teratogenost pri klinički značajnoj izloženosti. Lijek Inrebic je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3). Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje mjesec dana nakon posljednje doze. Ako se lijek Inrebic primjenjuje tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni tijekom uzimanja ovog lijeka, bolesnicu treba upozoriti na mogući rizik za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se fedratinib/metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče.

Žene ne smiju dojiti tijekom liječenja lijekom Inrebic i još najmanje 1 mjesec nakon posljednje doze lijeka Inrebic.

Plodnost

Ne postoje podaci o učinku fedratiniba na plodnost kod ljudi. Nema podataka o utjecaju na plodnost u životinja pri klinički značajnim razinama izloženosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Inrebic malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnici koji osjete omaglicu nakon uzimanja lijeka Inrebic trebaju izbjegavati upravljanje vozilima ili rad sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sveukupni podaci o sigurnosti lijeka Inrebic procijenjeni su u 608 bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima faze 1, 2 i 3 kontinuirano primali lijek Inrebic.

Primarna ili sekundarna mijelofibroza (JAKARTA, JAKARTA2, ARD11936)

U kliničkim ispitivanjima na bolesnicima s primarnom mijelofibrozom (MF), mijelofibrozom nakon policitemije vera (post-PV MF) ili mijelofibrozom nakon esencijalne trombocitemije (post-ET MF), liječenim lijekom Inrebic u dozi od 400 mg (N=203), uključujući bolesnike koji su prethodno bili izloženi ruksolitinibu (N=97; JAKARTA2), medijan izloženosti iznosio je 35,6 tjedana, (raspon od 0,7 do 114,6 tjedana), a medijan broja započetih ciklusa (1 ciklus = 28 dana) iznosio je 9 ciklusa. Šezdeset i tri posto od 203 bolesnika bilo je izloženo lijeku tijekom 6 mjeseci ili dulje, a 38 % 12 mjeseci ili dulje.

Od 203 bolesnika s MF-om koji su liječeni dozom od 400 mg lijeka Inrebic u kliničkim ispitivanjima, najčešće nehematološke nuspojave bile su proljev (67,5 %), mučnina (61,6 %) i povraćanje (44,8 %). Najčešće hematološke nuspojave bile su anemija (99,0 %) i trombocitopenija (68,5 %) prema laboratorijskim vrijednostima (tablica 2). Najčešće ozbiljne nuspojave u bolesnika s MF-om liječenih dozom od 400 mg bile su anemija (2,5 % na temelju prijavljenih štetnih događaja, a ne laboratorijskih vrijednosti) i proljev (1,5 %). Trajni prekid liječenja zbog štetnog događaja bez obzira na uzročnost zabilježen je u 24 % bolesnika koji su primali 400 mg lijeka Inrebic.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja tijekom cijelog trajanja liječenja (tablica 2) navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svakog organskog sustava, nuspojave su prikazane prema učestalosti, a prve su najčešće reakcije. Učestalosti nuspojava definirane su kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2: Sve nuspojave prema klasifikaciji organskih sustava i preporučenom pojmu

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Svi stupnjevi učestalosti
Infekcije i infestacije	Infekcija mokraćnih puteva	vrlo često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija ^a	vrlo često
	trombocitopenija ^a	vrlo često
	neutropenija ^a	vrlo često
	krvarenje ^b	vrlo često
Poremećaji metabolizma i prehrane	povišene vrijednosti lipaze ^a	vrlo često
	povišene vrijednosti amilaze ^a	vrlo često
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	vrlo često
	Wernickeova encefalopatija	često
	omaglica	često
Krvožilni poremećaji	hipertenzija	često
Poremećaji probavnog sustava	proljev	vrlo često
	povraćanje	vrlo često
	mučnina	vrlo često
	konstipacija	vrlo često
	dispepsija	često
Poremećaji jetre i žući	povišene vrijednosti alanin aminotransferaze ^a	vrlo često
	povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze ^a	vrlo često

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Svi stupnjevi učestalosti
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u kostima	često
	spazam mišića	vrlo često
	bol u ekstremitetima	često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	povišene vrijednosti kreatinina u krvi ^a	vrlo često
	dizurija	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor/ astenija	vrlo često
Pretrage	povećana tjelesna težina	često

MedDRA = Medicinski rječnik za regulatorne poslove (eng. *Medical dictionary of regulatory activities*)

SMQ = Standardizirani MedDRA upit (engl. *Standardized MedDRA Query*); (skupina od nekoliko preporučenih pojmova MedDRA-e kojima se opisuje neki medicinski pojam).

^a Učestalost se temelji na laboratorijskoj vrijednosti.

^b Krvarenje podrazumijeva bilo koju vrstu povezane s trombocitopenijom koja zahtijeva kliničku intervenciju. Krvarenje se procjenjuje primjenom MedDRA SMQ pojmova za krvarenje (šire područje).

Opis odabralih nuspojava

Encefalopatija, uključujući Wernickeovu encefalopatiju

Ozbiljni slučajevi encefalopatije, uključujući jedan utvrđen slučaj Wernickeove encefalopatije, prijavljeni su u 1,3 % (8/608) bolesnika liječenih lijekom Inrebic u kliničkim ispitivanjima; 7 bolesnika uzimalo je lijeka Inrebic u dozi od 500 mg dnevno, prije početka neuroloških poremećaja te je imalo predispozicijske čimbenike poput pothranjenosti, gastrointestinalnih štetnih događaja i drugih faktora rizika koji bi mogli dovesti do nedostatka tiamina. Za jednog bolesnika koji je liječen lijekom Inrebic u dozi od 400 mg utvrđeno je da ima jetrenu encefalopatiju. Većina događaja završila se s nekim rezidualnim neurološkim simptomima uključujući gubitak pamćenja, kognitivno oštećenje i omaglicu, osim kod jednog slučaja sa smrtnim ishodom (1/608; 0,16%). Radilo se o bolesniku s karcinomom glave i vrata, metastazama u mozgu, otežanim jedenjem i gubitkom težine koji je u ispitivanju primao dozu od 500 mg fedratiniba za drugu indikaciju (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4 za smjernice za praćenje i zbrinjavanje i dio 4.9).

Gastrointestinalna toksičnost

Najčešće nuspojave u bolesnika liječenih lijekom Inrebic su mučnina, povraćanje i proljev. U bolesnika s MF-om liječenih dozom lijeka Inrebic od 400 mg proljev se javio u 68 % bolesnika, mučnina u 62 % bolesnika, a povraćanje u 45 % bolesnika. Proljev, mučnina i povraćanje 3. stupnja javili su se u 5 %, odnosno 0,5 %, odnosno 2 % bolesnika. Medijan vremena do nastupa mučnine, povraćanja i proljeva bilo kojeg stupnja bio je 2 dana, pri čemu je 75 % slučajeva nastupilo unutar 3 tjedna od početka liječenja. Prekidi i smanjenja doze zbog gastrointestinalne toksičnosti prijavljeni su u 11 %, odnosno 9 % bolesnika. U 4 % bolesnika trajno je prekinuta primjena lijeka Inrebic u dozi od 400 mg zbog gastrointestinalne toksičnosti (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4 za smjernice za praćenje i zbrinjavanje).

Anemija

U bolesnika s primarnom ili sekundarnom mijelofibrozom liječenih dozom od 400 mg lijeka Inrebic, 52 % bolesnika razvilo je anemiju 3. stupnja. Medijan vremena do pojave prvog događaja anemije 3. stupnja iznosio je približno 60 dana, pri čemu je 75 % slučajeva nastupilo unutar 4 mjeseca od početka liječenja. Transfuzije crvenih krvnih stanica primilo je 58 % bolesnika liječenih dozom od 400 mg lijeka Inrebic, a kod 1,5 % bolesnika uslijed anemije trajno je prekinuta primjena lijeka Inrebic u dozi od 400 mg (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4 za smjernice za praćenje i zbrinjavanje).

Trombocitopenija

U bolesnika s primarnom ili sekundarnom mijelofibrozom koji su liječeni dozom od 400 mg lijeka Inrebic, 14 % odnosno 9 % bolesnika razvilo je trombocitopeniju 3. odnosno 4. stupnja. Medijan

vremena do pojave prvog događaja trombocitopenije 3. ili 4. stupnja iznosio je približno 70 dana, pri čemu je 75 % slučajeva nastupilo unutar 7 mjeseci od početka liječenja. Transfuziju trombocita primilo je 9 % bolesnika liječenih dozom lijeka Inrebic od 400 mg. Krvarenje (povezano s trombocitopenijom), koje je zahtijevalo kliničku intervenciju javilo se u 11 % bolesnika. U 3 % bolesnika trajno je prekinuto liječenje zbog trombocitopenije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4 za smjernice za praćenje i zbrinjavanje).

Neutropenija

Neutropenija 4. stupnja javila se u 3,5 % bolesnika, a prekid doze zbog neutropenije prijavljen je u 0,5 % bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4 za smjernice za praćenje i zbrinjavanje).

Hepatička toksičnost

Povišene vrijednosti ALT-a i AST-a (svih stupnjeva) javile su se u 52 %, odnosno 59 %, a povišenja 3. odnosno 4. stupnja u 3 % odnosno 2 % bolesnika s dozom lijeka Inrebic od 400 mg. Medijan vremena do pojave povišenja transaminaza bilo kojeg stupnja iznosio je približno 1 mjesec, pri čemu je 75 % slučajeva nastupilo unutar 3 mjeseca od početka liječenja (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4 za smjernice za praćenje i zbrinjavanje).

Povišena vrijednost amilaze/lipaze

Povišene vrijednosti amilaze i/ili lipaze (svih stupnjeva) javile su se u 24 %, odnosno 40 % bolesnika s MF-om liječenih lijekom Inrebic. Većina ovih događaja bila je 1. ili 2. stupnja, dok su se događaji 3. odnosno 4. stupnja javili u 2,5 %, odnosno 12 % slučajeva (vidjeti dio 4.2). Medijan vremena do pojave povišenja vrijednosti amilaze ili lipaze bilo kojeg stupnja iznosilo je 16 dana, pri čemu je 75 % slučajeva nastupilo unutar 3 mjeseca od početka liječenja. U 1,0 % bolesnika koji su primali lijek Inrebic u dozi od 400 mg trajno je prekinuto liječenje zbog povišenja vrijednosti amilaze i/ili lipaze (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4 za smjernice za praćenje i zbrinjavanje).

Povišena vrijednost kreatinina

Povišenje razine kreatinina (svih stupnjeva) javilo se u 74 % bolesnika s MF-om koji su uzimali lijek Inrebic u dozi od 400 mg. Te su povišene vrijednosti općenito bile asimptomatske reakcije 1. ili 2. stupnja, s povišenim vrijednostima 3. stupnja zabilježenim u 3 % bolesnika. Medijan vremena do početka povišenja vrijednosti kreatinina bilo kojeg stupnja iznosilo je 27 dana, pri čemu je 75 % nastupilo unutar 3 mjeseca od početka liječenja. Prekidi i smanjenja doze zbog povišenja vrijednosti kreatinina prijavljeni su u 1 %, odnosno 0,5 % bolesnika. Trajni prekid liječenja zbog povišene vrijednosti kreatinina pojavio se u 1,5 % bolesnika liječenih lijekom Inrebic u dozi od 400 mg (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Prijavljanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Iskustva s predoziranjem lijekom Inrebic ograničena su. Tijekom kliničkih ispitivanja lijeka Inrebic u bolesnika s mijelofibrozom, doze su povećavane do doze od 600 mg na dan, uključujući 1 slučajno predoziranje dozom od 800 mg. Pri dozama većim od 400 mg češće su se javljali gastrointestinalna toksičnost, umor i omaglica kao i anemija i trombocitopenija. U objedinjenim podacima iz kliničkih ispitivanja, encefalopatija, uključujući Wernickeovu encefalopatiju, bila je povezana s dozama od 500 mg. U slučaju predoziranja ne smije se nastaviti davati lijek Inrebic; osobu treba klinički nadzirati i poduzeti potporne mjere prema kliničkim indikacijama.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplasticci, inhibitori protein-kinaze, ATK oznaka: L01EJ02

Mehanizam djelovanja

Fedratinib je inhibitor kinaze s djelovanjem protiv divljeg tipa i mutacijom aktivirane Janus kinaze 2 (JAK2) i tirozin kinaze 3 slične FMS-u (FLT3). Fedratinib je selektivni inhibitor JAK2 s većim inhibitornim djelovanjem prema JAK2 u odnosu na članove obitelji JAK1, JAK3 i TYK2. Fedratinib je smanjio fosforilaciju signalnog transduktora i aktivatora transkripcijskih (STAT3/5) proteina posredovanu JAK2, inhibirao zločudnu proliferaciju stanica *in vitro* i *in vivo*.

Farmakodinamički učinci

Fedratinib inhibira fosforilaciju signalnog transduktora i aktivatora transkripcije (STAT3) izazvanu citokinom u punoj krvi u bolesnika s mijelofibrozom. Primjena pojedinačne doze od 300, 400 ili 500 mg fedratiniba rezultirala je maksimalnom inhibicijom STAT3 fosforilacije približno 2 sata nakon doziranja, dok se vrijednosti vraćaju na gotovo početnu vrijednost u roku od 24 sata. Slične razine inhibicije postignute su u farmakokineticu u stanju dinamičke ravnoteže 15. dana 1. ciklusa, nakon primjene 300, 400 ili 500 mg fedratiniba dnevno.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U bolesnika s mijelofibrozom provedena su dva ključna klinička ispitivanja (JAKARTA i JAKARTA2). Ispitivanje JAKARTA bilo je randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje faze 3 u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni inhibitorom JAK-a. Ispitivanje JAKARTA2 provodilo se na jednoj skupini bolesnika koji su bili liječeni ruksolitinibom.

JAKARTA: Bolesnici s mijelofibrozom koji nisu prethodno liječeni inhibitorom JAK-a

JAKARTA je bilo dvostruko slijepo, randomizirano, placebom kontrolirano ispitivanje faze 3 u bolesnika sa srednje-2 ili visokorizičnom mijelofibrozom, mijelofibrozom nakon policitemije vera ili mijelofibrozom nakon esencijalne trombocitemije sa splenomegalijom i brojem trombocita $\geq 50 \times 10^9/l$. Ukupno je 289 bolesnika bilo randomizirano da prima lijek Inrebic u dozi od 500 mg (N = 97), 400 mg (n = 96) ili placebo (n = 96) jednom dnevno tijekom najmanje 24 tjedna (6 ciklusa od po 28 dana). Bolesnici na placebu mogli su prijeći na aktivno liječenje nakon 24 tjedna. Čini se da se doza od 400 mg podnosi bolje nego doza od 500 mg, pri čemu je manje bolesnika u skupini koja je primala 400 mg prijavilo štetne događaje nastale tijekom liječenja (engl. *Treatment Emergent Adverse Event*, TEAE) 3. ili 4. stupnja, TEAE koji dovode do smanjenja ili prekida doze te TEAE koji su doveli do trajnog prekida liječenja. Pedeset i devet posto (59 %) bolesnika bili su muškarci, a medijan dobi iznosio je 65 godina (raspon od 27 do 86 godina), pri čemu je 40 % bolesnika imalo između 65 i 74 godine, a 11% bolesnika imalo je najmanje 75 godina. Šezdeset i četiri posto (64 %) bolesnika imalo je primarni MF, 26 % je imalo MF nakon policitemije vera, a 10 % je imalo MF nakon esencijalne trombocitemije. Pedeset i dva posto (52 %) bolesnika imalo je srednje-2 rizičnu, a 48 % imalo je visokorizičnu bolest. Medijan vrijednosti hemoglobina na početku je iznosio 10,2 g/dl (raspon od 4,5 do 17,4 g/dl). Medijan broja trombocita iznosio je $213,5 \times 10^9/l$ (raspon 23,0 do $1155,0 \times 10^9/l$); 16,3 % bolesnika imalo je broj trombocita $< 100 \times 10^9/l$, a 83,7 % bolesnika imalo je broj trombocita $\geq 100 \times 10^9/l$. Početna vrijednost medijana palpabilne slezene iznosila je 15 cm (raspon od 4 do 40 cm), a početna vrijednost medijana volumena slezene izmjerena magnetskom rezonancijom (MR) ili računalnom tomografijom (CT) iznosila je 2568,0 ml (raspon od 316 do 8244 ml). (Medijan normalnog volumena slezene iznosi otprilike 215 ml).

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je udio bolesnika koji su postigli smanjenje volumena slezene od $\geq 35\%$ u odnosu na početne vrijednosti u 24. tjednu (kraj 6. ciklusa), što je potvrđeno 4 tjedna kasnije mjeranjem pomoću MR-a ili CT-a.

Ključna sekundarna mjera ishoda bila je udio bolesnika sa smanjenjem ukupnog rezultata simptoma (engl. *Total Symptom Score*, TSS) za $\geq 50\%$ od početne vrijednosti do kraja 6. ciklusa, mjereno

Modificiranim dnevnikom za procjenu simptoma mijelofibroze (engl. *Myelofibrosis Symptoms Assessment Form*, MFSAF) v2.0.

Analize smanjenja volumena slezene prikazane su u tablici 3.

Tablica 3: Postotak bolesnika sa smanjenjem volumena slezene od početne vrijednosti do kraja 6. ciklusa u ispitivanju faze 3, JAKARTA (populacija predviđena za liječenje (engl. Intent-to-treat, ITT))

Volumen i veličina slezene na kraju 6. ciklusa	Inrebic 400 mg N=96 n (%)	Placebo N=96 n (%)
Volumen slezene		
Broj (%) bolesnika sa smanjenjem volumena slezene za 35 % ili više na kraju 6. ciklusa	45 (46,9)	1 (1,0)
95 %-tni interval pouzdanosti	36,9; 56,9	0,0; 3,1
p-vrijednost		p < 0,0001
Broj (%) bolesnika sa smanjenjem volumena slezene za 35 % ili više na kraju 6. ciklusa (sa kontrolnom snimkom 4 tjedna kasnije)	35 (36,5)	1 (1,0)
95 %-tni interval pouzdanosti	26,8; 46,1	0,0; 3,1
p-vrijednost		p < 0,0001

Viši udio bolesnika u skupini koja je primala dozu lijeka Inrebic od 400 mg postigao je smanjenje volumena slezene za $\geq 35\%$ od početne vrijednosti, bez obzira na prisutnost ili odsutnost mutacije JAK^{V617F} .

Na temelju Kaplan-Meierovih procjena, medijan trajanja odgovora slezene iznosio je 18,2 mjeseca za skupinu koja je primala dozu lijeka Inrebic od 400 mg.

Modificirani MFSAF uključivao je 6 ključnih simptoma povezanih s MF-om: noćno znojenje, svrbež, nelagodu u trbuhu, ranu sitost, bol ispod rebara s lijeve strane te bol u kostima ili mišićima. Simptomi su mjereni na ljestvici od 0 (odsutnost) do 10 (njegore moguće zamislivo stanje).

Postotak bolesnika (95 %-tni interval pouzdanosti) sa smanjenjem TSS-a od $\geq 50\%$ na kraju 6. ciklusa u skupini koja je primala lijek Inrebic u dozi od 400 mg iznosio je 40,4 % (36/89, 95 % CI:30,3 %, 50,6 %), a u skupini koja je primala placebo 8,6 % (7/81, 95 % CI: 2,5 %, 14,8 %).

JAKARTA2: bolesnici koji boluju od mijelofibroze koji su liječeni ruksolitinibom

JAKARTA2 bilo je multicentrično, otvoreno ispitivanje s jednom skupinom bolesnika koji su prethodno bili izloženi ruksolitinibu s dijagnozom umjerene-1 primarne mijelofibroze sa simptomima, umjerene-2 ili visokorizične primarne mijelofibroze, mijelofibroze nakon policitemije vera ili mijelofibroze nakon trombocitemije sa splenomegalijom i brojem trombocita $\geq 50 \times 10^9/l$. Ukupno je uključeno 97 bolesnika koji su bili intenzivno prethodno liječeni (79 % bolesnika je prethodno primalo ≥ 2 terapije, a 13 % je prethodno primalo ≥ 4 terapije) i započelo je liječenje lijekom Inrebic u dozi od 400 mg jednom dnevno s dopuštenim povećanjem doze do 600 mg. Pedeset i pet posto (55 %) bolesnika bili su muškarci, a medijan dobi iznosio je 67 godina (raspon od 38 do 83 godina), pri čemu je 46 % bolesnika imalo između 65 i 74 godine, a 17 % bolesnika imalo je najmanje 75 godina. Pedeset pet posto (55 %) bolesnika imalo je primarni MF, 26 % bolesnika imalo je MF nakon policitemije vera, a 19 % bolesnika imalo je MF nakon esencijalne trombocitemije. Šesnaest posto (16 %) bolesnika imalo je srednju-1 bolest uz simptome, 49 % bolesnika imalo je umjerenu-2 bolest, a 35 % bolesnika imalo je visokorizičnu bolest. Medijan vrijednosti hemoglobina na početku iznosio je 9,8 g/dl (raspon od 6,8 do 15,3 g/dl). Medijan broja trombocita iznosio je $147,0 \times 10^9/l$ (raspon 48,0 do $929,0 \times 10^9/l$) na početku; 34,0 % bolesnika imalo je broj trombocita $< 100 \times 10^9/l$, a 66,0 % bolesnika imalo je broj trombocita $\geq 100 \times 10^9/l$. Početna vrijednost medijana palpabilne slezene iznosila je 18 cm (raspon od 5 do 36 cm), a početna vrijednost medijana volumena slezene

izmjerena magnetskom rezonancijom (MR) ili računalnom tomografijom (CT) iznosila je 2893,5 ml (raspon od 737 do 7815 ml).

Medjan trajanja prethodne izloženosti ruksolitinibu iznosio je 10,7 mjeseci (raspon od 0,1 do 62,4 mjeseca). Sedamdeset jedan posto (71 %) bolesnika primalo je dozu od 30 mg ili 40 mg ruksolitiniba dnevno prije početka sudjelovanja u ispitivanju.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je udio bolesnika koji su postigli smanjenje volumena slezene od $\geq 35\%$ u odnosu na početne vrijednosti do kraja 6. ciklusa, što je potvrđeno mjeranjem pomoću MR-a ili CT-a.

Za primarnu mjeru ishoda, postotak bolesnika (95 %-tni interval pouzdanosti) koji su postigli smanjenje volumena slezene od $\geq 35\%$ mjereno MR-om ili CT-om pri dozi od 400 mg na kraju 6. ciklusa iznosio je 22,7 % (22/97, 95 % CI: 14,8 %, 32,3 %).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Inrebic u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje mijelofibroze (MF) (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Fedratinib u dozi od 300 mg do 500 mg jedanput na dan (0,75 do 1,25 puta više od preporučene doze od 400 mg) dovodi do proporcionalnog povećanja geometrijske sredine vrijednosti C_{max} doze fedratiniba i površine ispod koncentracijske krivulje lijeka u plazmi tijekom intervala doziranja (AUC_{tau}). Srednje razine u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar 15 dana nakon dnevnog doziranja. Srednji omjeri akumulacije slični su u odraslih bolesnika s primarnom MF, MF nakon PV ili MF nakon ET, u rasponu od 3 do 4 puta.

Pri dozi od 400 mg jedanput na dan, geometrijska sredina vrijednosti (koeficijent varijacije, %CV) $C_{max,ss}$ fedratiniba iznosi 1804 ng/ml (49 %) i $AUC_{tau,ss}$ iznosi 26 870 ng.hr/ml (43 %) u bolesnika s mijelofibrozom.

Nakon peroralne primjene od 400 mg jedanput na dan, fedratinib se brzo apsorbira, postižući C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže za 3 sata (raspon: od 2 do 4 sata). Na temelju ispitivanja bilance mase u ljudi, procjenjuje se da je oralna apsorpcija fedratiniba iznosila približno 63-77 %.

Niskokalorični obrok s niskim udjelom masti (ukupno 162 kalorije: 6 % iz masti, 78 % iz ugljikohidrata i 16 % iz bjelančevina) ili visokokalorični obrok s visokim udjelom masti (ukupno 815 kalorija: 52 % iz masti, 33 % iz ugljikohidrata i 15 % iz bjelančevina) doveo je do povećanja AUC_{inf} do 24 % i C_{max} do 14 % pojedinačne doze fedratiniba od 500 mg. Stoga se fedratinib može uzimati s hranom ili bez nje jer nije opažen klinički značajan učinak na farmakokinetiku fedratiniba s hranom. Primjena uz obrok s visokim sadržajem masti može smanjiti učestalost mučnine i povraćanja te se stoga preporučuje uzimanje fedratiniba s hranom.

Distribucija

Srednji prividni volumen distribucije fedratiniba u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 1770 l u bolesnika s mijelofibrozom pri dozi od 400 mg jedanput na dan, što ukazuje na opsežnu distribuciju u tkivima. Vezanje fedratiniba za proteine u ljudskoj plazmi iznosi približno 95 %, većinom za $\alpha 1$ -kiseli glikoprotein.

Biotransformacija

Fedratinib se metabolizira putem više citokroma CYP *in vitro* uz prevladavajući doprinos CYP3A4 i uz manji doprinos CYP2C19 i flavinskih monooksigenaza.

Fedratinib je bio prevladavajuća tvar (približno 80 % radioaktivnosti u plazmi) u sistemskoj cirkulaciji nakon oralne primjene radioaktivno označenog fedratiniba. Ni jedan od metabolita ne doprinosi više od 10 % ukupne izloženosti povezane s osnovnom tvari u plazmi.

Eliminacija

Nakon pojedinačne peroralne doze radioaktivno obilježenog fedratiniba, eliminacija se primarno odvijala putem metabolizma uz oko 77 % radioaktivnosti izlučene u stolici i samo oko 5 % izlučene u urinu. Nepromijenjena osnovna tvar bila je glavna komponenta u izlučevini (*in excreta*), s približno 23 % i 3 % doze u stolici, odnosno u urinu.

Farmakokinetiku fedratiniba karakterizira dvofazna dispozicija s učinkovitim poluvijekom od 41 sata, terminalnim poluvijekom od približno 114 sati i prividnim klirensom (CL/F) (%CV) od 13 l/sat (51 %) u bolesnika s mijelofibrozom.

Posebne populacije

Dob, tjelesna težina, spol i rasa

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi kumulativnih podataka od 452 bolesnika nije zabilježen klinički značajan učinak na farmakokinetiku fedratiniba s obzirom na dob (analiza koja je uključivala 170 bolesnika u dobi od 65-74 godina, 54 u dobi od 75-84 godina i 4 u dobi od 85+ godina), tjelesnu težinu (od 40 do 135 kg), spol (analiza koja je uključivala 249 muškaraca i 203 žene) i rasu (analiza koja je uključivala 399 pripadnika bijele rase, 7 pripadnika crne rase, 44 pripadnika žute rase i 2 pripadnika ostalih rasa).

Oštećenje funkcije bubrega

Nakon pojedinačne doze fedratiniba od 300 mg, AUC_{inf} fedratiniba povećao se 1,5 puta u ispitanika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (CLcr 30 ml/min do 59 ml/min po Cockcroft-Gaultovoj formuli) i 1,9 puta u ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (CLcr 15 ml/min do 29 ml/min po Cockcroft-Gaultovoj formuli), u usporedbi s ispitanicima s normalnom bubrežnom funkcijom (CLcr ≥ 90 ml/min po Cockcroft-Gaultovoj formuli).

U populacijskoj analizi kumulativnih podataka u 452 bolesnika nije zabilježen klinički značajan učinak na farmakokinetiku fedratiniba s obzirom na blago oštećenje bubrežne funkcije (koje se definira kao $60 \leq CLcr < 90$ ml/min).

Oštećenje funkcije jetre

Sigurnost i farmakokinetika pojedinačne peroralne doze fedratiniba od 300 mg procijenjene su u ispitanjima na ispitanicima s normalnom jetrenom funkcijom i s blagim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A). U ispitanika s blagim oštećenjem jetrene funkcije nije primjećen klinički značajan učinak na farmakokinetiku fedratiniba u usporedbi s ispitanicima s normalnom jetrenom funkcijom.

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi kumulativnih podataka od 452 bolesnika nije zabilježen klinički značajan učinak na farmakokinetiku fedratiniba s obzirom na blago (koje se definira kao ukupna vrijednost bilirubina $\leq GGN$ i $AST > GGN$ ili ukupni bilirubin 1 do 1,5 puta GGN i bilo koje povećanje AST; n=115) ili umjерeno (koje se definira kao ukupni bilirubin $> 1,5$ do 3 puta GGN i bilo koja vrijednost AST-a; n = 17) oštećenje jetrene funkcije.

Farmakokinetika fedratiniba nije procijenjena u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Fedratinib je procijenjen u ispitivanjima sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti i u ispitivanju kancerogenosti. Fedratinib nije bio genotoksičan i ni kancerogen na modelu 6-mjesečnih transgeničnih miševa Tg.rasH2. Neklinička ispitivanja pokazala su da u klinički relevantnim dozama fedratinib ne inhibira prijenos tiamina u gastrointestinalnom traktu ili mozgu (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u trajanju do 9 mjeseci, u miševa, štakora i pasa, primjećena glavna toksičnost uključivala je hipoplaziju koštane srži; hipertrofiju žučnog kanala, nekrozu i proliferaciju; limfoidnu atrofiju/depleciju; bubrežnu tubularnu degeneraciju/nekrozu; upalu probavnog trakta; degeneraciju/nekrozu skeletnog i srčanog mišića; histiocitnu infiltraciju pluća i dokaz imunosupresije uključujući upalu pluća i/ili apscese. Najviše izloženosti u plazmi postignute u toksikološkim ispitivanjima ponovljenih doza bile su povezane sa značajnom toksičnošću, uključujući smrtnost i bile su ispod podnošljive izloženosti u plazmi u bolesnika pri najvišoj preporučenoj dozi od 400 mg, što ukazuje na to da su ljudi manje osjetljivi na toksičnosti fedratiniba od nekliničkih vrsta. Klinički relevantne izloženosti nisu ostvarene u vrsta koje su se upotrebljavale u ispitivanjima toksičnosti, stoga ta ispitivanja imaju ograničenu vrijednost za dobivanje klinički relevantnih podataka o sigurnosti fedratiniba.

Plodnost i rani embrionalni razvoj

Fedratinib nije utjecao na parametre estrusnog ciklusa, učinak parenja, plodnost, stopu trudnoće ili reproduktivne parametre kod mužjaka ili ženki štakora. Izloženost (AUC) bila je otprilike 0,10 do 0,13 puta veća od kliničke izloženosti pri preporučenoj dozi od 400 mg jedanput na dan. U ispitivanju toksičnosti ponovljene doze, pri izloženosti približno ekvivalentnoj kliničkoj izloženosti u ljudi, fedratinib je uzrokovao aspermiju, oligospermiju i seminefroznu degeneraciju sjemenovoda u mužjaka pasa (vidjeti dio 4.6).

Embrio-fetalni razvoj

Fedratinib koji je primjenjivan u skotnih ženki štakora tijekom organogeneze (6. do 17. dan gestacije) povezan je sa štetnim embrio-fetalnim učincima uključujući gubitak ploda nakon implantacije, manju tjelesnu težinu ploda i varijacije kostiju. Ti učinci javili su se u štakora pri izloženosti otprilike 0,1 puta većoj od kliničke izloženosti, pri preporučenoj dnevnoj dozi u ljudi od 400 mg/dan. U kunića fedratinib nije izazvao razvojnu toksičnost na najvišoj ispitivanoj razini doze (izloženost je bila približno 0,08 puta veća od kliničke izloženosti pri preporučenoj dnevnoj dozi za ljude).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

silicificirana mikrokristalična celuloza (sadrži mikrokristaličnu celuluzu (E460) i koloidni silicijev dioksid, bezvodni (E551)).
natrijev stearulfumarat

Ovojnica kapsule

želatina (E441)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)

Tinta za označavanje

šelak (E904)

titanijev dioksid (E171)

propilenglikol (E1520)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) zatvorena zaštitnim pokrovom i polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu.

Jedna bočica sadrži 120 tvrdih kapsula i pakirana je u kartonsku kutiju.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je vratiti ljekarniku na zbrinjavanje sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1514/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 8. veljače 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVODAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UCINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVODAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenem Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

INREBIC 100 mg tvrde kapsule
fedratinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži fedratinibklorid hidrat u količini koja odgovara 100 mg fedratiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

120 tvrdih kapsula.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Unijeti QR kod

www.inrebic-eu-pil.com

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1514/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

INREBIC

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE TREBAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

BOČICA

1. NAZIV LIJEKA

INREBIC 100 mg tvrde kapsule
federatinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži federatinibklorid hidrat u količini koja odgovara 100 mg federatiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

120 tvrdih kapsula.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1514/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU****17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Inrebic 100 mg tvrde kapsule fedratinib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Inrebic i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Inrebic
3. Kako uzimati Inrebic
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Inrebic
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Inrebic i za što se koristi

Što je Inrebic

Inrebic sadrži djelatnu tvar fedratinib. To je vrsta lijeka poznatog pod nazivom „inhibitori protein-kinaze”.

Za što se Inrebic koristi

Inrebic se koristi za liječenje odraslih bolesnika s uvećanom slezenom ili simptomima povezanim s mijelofibrozom, rijetkim oblikom raka krvi.

Kako Inrebic djeluje

Povećana slezna jedna je od karakteristika mijelofibroze. Mijelofibroza je poremećaj koštane srži kod kojeg ožiljkasto tkivo zamjenjuje koštanu srž. Abnormalna koštana srž više ne može proizvesti dovoljno normalnih krvnih stanica, što za posljedicu ima značajno uvećanje slezene. Blokiranjem djelovanja određenih enzima (zvanih Janus kinaze) Inrebic može smanjiti veličinu slezene u bolesnika s mijelofibrozom i ublažiti simptome kao što su vrućica, noćno znojenje, bol u kostima i gubitak tjelesne težine u bolesnika s mijelofibrozom.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Inrebic

Nemojte uzimati Inrebic

- ako ste alergični na fedratinib ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete ove kapsule i tijekom liječenja ako imate bilo koji od sljedećih znakova ili simptoma:

Stanje koje utječe na mozak, koje se naziva encefalopatija, uključujući Wernickeovu encefalopatiju

- zbuđenost, gubitak pamćenja ili poteškoće s razmišljanjem; gubitak ravnoteže ili poteškoće s hodanjem
- problemi s očima kao što su nekontrolirani pokreti oka, dvoslike, zamućen vid i gubitak vida. To mogu biti znakovi stanja mozga, koje se naziva encefalopatija, uključujući Wernickeovu encefalopatiju koja može dovesti do smrti.

Odmah se obratite svojem liječniku ako primijetite bilo koji od ovih znakova ili simptoma.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku tijekom liječenja

- ako se osjećate jako umorno, imate nedostatak zraka, imate blijedu kožu ili ubrzani srčani ritam - to mogu biti znakovi niskog broja crvenih krvnih stanica
- ako imate neobično krvarenje ili modrice ispod kože, krvarenje dulje nego obično nakon vađenja krvi ili krvarenje desni – to mogu biti znakovi niskog broja trombocita u krvi
- ako imate česte ili ponavljajuće infekcije koje mogu biti znak niske razine bijelih krvnih stanica
- ako imate mučninu, povraćanje ili proljev
- ako imate ili ste ikad imali bilo koje probleme s bubrezima
- ako imate ili ste ikad imali bilo koje probleme s jetrom
- ako imate ili ste ikad imali bilo koje probleme s gušterićem.

Kod primjene slične vrste lijeka za liječenje reumatoidnog artritisa opažena je pojava problema sa srcem, krvnih ugrušaka i raka. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije ili tijekom liječenja:

- ako ste stariji od 65 godina. Bolesnici u dobi od 65 i više godina mogu biti pod povećanim rizikom od problema sa srcem, uključujući srčani udar i neke vrste raka.
- ako imate ili ste prije imali problema sa srcem
- ako imate ili ste prije imali rak
- aktivni ste pušač ili bivši pušač
- ako ste prije imali krvne ugruške u venama nogu (duboka venska tromboza) ili u plućima (plućna embolija)
- ako iznenada osjetite nedostatak zraka ili otežano disanje, bol u prsim ili u gornjem dijelu leđa, opazite oticanje noge ili ruke, bol ili osjetljivost u nozi ili crvenilo ili promjenu boje kože noge ili ruke, jer to mogu biti znakovi krvnih ugrušaka u venama
- ako primijetite neke nove izrasline na koži ili promjene postojećih izraslina. Liječnik Vam može preporučiti da tijekom uzimanja lijeka Inrebic redovito provodite pregledе kože.

S liječnikom ćete porazgovarati o tome je li Inrebic odgovarajući lijek za Vas.

Pretrage krvi

Prije i tijekom liječenja obavljat će se pretrage krvi kako bi se provjerile razine krvnih stanica (crvene krvne stanice, bijele krvne stanice i trombociti), razine vitamina B1 te funkcija jetre i gušterića. Vaš će liječnik možda prilagoditi dozu ili prekinuti liječenje na temelju rezultata pretraga krvi.

Djeca i adolescenti

Lijek Inrebic ne smije se primjenjivati u djece i mlađih mlađih od 18 godina jer ovaj lijek nije ispitivan u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Inrebic

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To je zbog toga jer Inrebic može utjecati na djelovanje nekih lijekova. Također, neki drugi lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Inrebic.

Sljedeći lijekovi mogu povećati rizik od nuspojava s lijekom Inrebic:

- ketokonazol, flukonazol (lijek za liječenje gljivičnih infekcija)
- fluvoksamin (lijek za liječenje depresije)
- ritonavir (koristi se za liječenje infekcija HIV-om/AIDS-a).

Sljedeći lijekovi mogu smanjiti učinkovitost lijeka Inrebic:

- rifampicin (koristi se za liječenje tuberkuloze (TBC) i nekih drugih infekcija)
- fenitoin (koristi se za liječenje epilepsije i postizanje kontrole napadaja ili konvulzija)
- efavirenz (koriste se za liječenje infekcije HIV-om/AIDS-a).

Inrebic može utjecati na druge lijekove:

- midazolam (koristi se kao lijek za smetnje spavanja ili ublažavanje tjeskobe)
- omeprazol (koristi se za liječenje želučanih problema)
- metoprolol (koristi se za liječenje angine ili visokog krvnog tlaka)
- metformin (koristi se za snižavanje razine šećera u krvi)
- također simvastatin, S-mefenitoin i dekstrometorfan.

Liječnik će odlučiti treba li promijeniti dozu.

Također recite liječniku ako ste nedavno imali operaciju ili ćete ići na operaciju ili kirurški postupak jer Inrebic može imati interakcije (uzajamno djelovati) s nekim sedativima.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Inrebic nemojte uzimati tijekom trudnoće. Ako možete zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu kontracepciju dok uzimate ove kapsule i izbjegavati trudnoću još najmanje mjesec dana nakon uzimanja posljednje doze.

Nemojte dojiti dok uzimate Inrebic i još najmanje mjesec dana nakon posljednje doze jer nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako osjetite vrtoglavicu, nemojte upravljati vozilima ili raditi sa strojevima dok se te nuspojave ne povuku.

Inrebic sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Inrebic

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je 400 mg (četiri kapsule od 100 mg) kroz usta jedanput na dan.

Obavljat ćete pretrage krvi prije i za vrijeme uzimanja ovog lijeka kako bi se pratio Vaš napredak. Ako za vrijeme uzimanja lijeka Inrebic (vidjeti dio 4) primijetite određene nuspojave, liječnik Vam može smanjiti dozu ili privremeno prekinuti ili trajno prekinuti liječenje.

Uzimanje ovih kapsula

- Kapsule progutajte cijele, po mogućnosti s vodom.
- Nemojte otvarati, drobiti niti žvakati kapsule.
- Kapsule se mogu uzeti s hranom ili bez nje, ali ih je poželjno uzimati s hranom kako biste izbjegli mučninu ili povraćanje.

Inrebic trebate nastaviti uzimati sve dok Vam to liječnik nalaže. Ovo je dugoročno liječenje.

Ako uzmete više lijeka Inrebic nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete previše Inrebic kapsula ili višu dozu nego što ste trebali, odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Inrebic

Ako propustite dozu ili povratite nakon uzimanja kapsule, preskočite propuštenu dozu i uzmite sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu sljedećeg dana. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu kapsulu ili kapsulu koju ste povratili.

Ako prestanete uzimati Inrebic

Nemojte prestati uzimati lijek Inrebic, osim ako Vam to ne kaže liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah recite svojem liječniku ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma koji mogu biti znak ozbiljnog stanja koje zahvaća mozak, a zove se encefalopatija (uključujući Wernickeovu encefalopatiju):

- zbuđenost, gubitak pamćenja ili poteškoće s razmišljanjem
- gubitak ravnoteže ili otežano hodanje
- problemi s očima kao što su dvoslike, zamućen vid, gubitak vida ili nekontrolirani pokreti oka.

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, razgovarajte sa svojim liječnikom. To može uključivati:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- niske razine crvenih krvnih stanica koje mogu uzrokovati umor, nedostatak zraka, bljedilo kože ili ubrzan rad srca (*anemija*)
- snižen broj trombocita u krvi, zbog čega može lakše nastati krvarenje ili modrice (*trombocitopenija*)
- snižen broj bijelih krvnih stanica (*neutropenija*), ponekad s vrućicom. Nizak broj bijelih krvnih stanica može smanjiti Vašu sposobnost obrane od infekcija
- mučnina, povraćanje
- proljev
- zatvor
- krvarenje
- infekcija mokraćnih puteva
- glavobolja
- spazam mišića
- umor ili slabost (*astenija*)
- promjene u rezultatima pretraga krvi (*povećane vrijednosti alanin aminotransferaze, aspartat aminotransferaze, kreatinina u krvi, povišene razine amilaze i lipaze*). To mogu biti znakovi problema s jetrom, bubrezima ili gušteracom.

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- omaglica
- povećanje krvnog tlaka (*hipertenzija*)
- loša probava (*dispepsija*)
- bol u kostima
- bol u udovima, rukama ili stopalima (*bol u ekstremitetu*)
- povećanje tjelesne težine
- bolno mokrenje.

Prijavljanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Inrebic

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i boćici iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Boćicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Inrebic sadrži

- Djetalna tvar je festratinib. Jedna tvrda kapsula sadrži festratinibklorid hidrat u količini koja odgovara 100 mg festratiniba.
- Drugi sastojci su:
 - Sadržaj kapsule je silicificirana mikrokristalična celuloza (sadrži mikrokristaličnu celulozu (E460) i koloidni silicijev dioksid, bezvodni (E551)) i natrijev stearilfumarat (pogledajte dio 2: „Inrebic sadrži natrij“).
 - Ovojnica kapsule sadrži želatinu (E441), titanijev dioksid (E171) i crveni željezov oksid (E172).
 - Bijela tinta za označavanje sastoji se od šelaka (E904), titanijevog dioksida (E171) i propilenglikola (E1520).

Kako Inrebic izgleda i sadržaj pakiranja

- Inrebic su kapsule crvenkastosmeđe boje, duljine 21,4 - 22,0 mm, s oznakom „FEDR“ na kapici i „100 mg“ na tijelu otisnutom bijelom tintom.
- Kapsule su pakirane u boćicu od polietilena visoke gustoće (HDPE) zatvorenu zaštitnim pokrovom i polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu. Jedna boćica sadrži 120 kapsula i pakirana je u kartonskoj kutiji.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irska

Proizvođač

Celgene Distribution B.V.

Orteliuslaan 1000

3528 BD Utrecht

Nizozemska

Ova uputa je zadnji put revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Detaljne informacije o ovome lijeku možete saznati i tako da pametnim telefonom očitate QR kod koji se nalazi na vanjskom pakiranju. Iste informacije dostupne su na sljedećoj internetskoj adresi: www.inrebic-eu-pil.com.