

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Inrebic 100 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra fedratinibo dihidrochlorido monohidrato, atitinkančio 100 mg fedratinibo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė.

Rausvai rudos, nepermatomos kapsulės, 21,4–22,0 mm (0 dydžio), ant dangtelio baltu rašalu išspausdinta „FEDR“, o ant korpuso – „100 mg“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Inrebic skiriamas su liga susijusiai splenomegalijai arba suaugusiųjų pacientų, sergančių pirmine mielofibroze, mielofibroze po tikrosios policitemijos arba mielofibroze po esencialinės trombocitemijos, simptomams gydyti, kai jie nebuvo gydyti Jano kinazės (JAK) inhibitoriumi arba buvo gydyti ruksolitiniu.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Inrebic reikia pradėti ir stebėti prižiūrint gydytojams, turintiems patirties skiriant priešvėžinius vaistinius preparatus.

Dozavimas

Prieš pradėdant gydymą Inrebic, ruksolitiniu gydomiems pacientams reikia mažinti ruksolitino dozę ir nutraukti jo vartojimą taip, kaip nurodyta ruksolitino dozavimo informacijoje.

Prieš pradėdant gydymą Inrebic, reikia atlikti pradinį tiamino (vitamino B1) koncentracijos tyrimą, bendrą kraujo tyrimą, kepenų funkcijos rodiklių tyrimą, amilazės / lipazės, urėjos azoto kraujyje (UAK) ir kreatinino tyrimus ir kartoti juos periodiškai gydymo metu ir kai kliniškai būtina. Jeigu pacientui trūksta tiamino, gydymo Inrebic negalima pradėti, kol nebus pasiekta tinkama tiamino koncentracija (žr. 4.4 skyrių). Pradėti gydymo Inrebic nerekomenduojama pacientams, kurių trombocitų skaičius per pradinį įvertinimą yra mažesnis kaip $50 \times 10^9/l$, o absoliutūs neutrofilų skaičius (ANS) $< 1,0 \times 10^9/l$.

Pirmąsias 8 gydymo savaites rekomenduojama taikyti profilaktiką antiemetikais, o vėliau ją tęsti, jeigu kliniškai indikuotina (žr. 4.4 skyrių). Inrebic vartojant su riebiu maistu gali sumažėti pykinimo ir vėmimo dažnis.

Rekomenduojama Inrebic dozė yra 400 mg vieną kartą per parą.

Gydymas gali būti tęsiamas tol, kol pacientams jis kliniškai naudingas. Jeigu esama toksinio poveikio kraujodarai ir ne kraujodarai, reikia apsvarstyti dozės keitimą (1 lentelė). Inrebic reikia nustoti vartoti pacientams, kurie negali toleruoti 200 mg dozės per parą.

Praleidus dozę kita suplanuota dozė turi būti suvartota kitą dieną. Negalima vartoti papildomų kapsulių norint kompensuoti praleistą dozę.

Dozės keitimas

Informacija apie dozės keitimą dėl toksinio poveikio kraujodarai ir ne kraujodarai bei Wernicke encefalopatijos (WE) valdymo pateikta 1 lentelėje.

Dozės keitimas pagal tiamino lygį

Prieš pradedant gydymą ir jo metu tiamino koncentraciją reikia padidinti iki normalios, jeigu ji žema. Gydymo metu visi pacientai turi profilaktiškai vartoti 100 mg per parą geriamojo tiamino ir turi būti vertinama jų tiamino koncentracija.

Dozės keitimas, kartu vartojant stiprių CYP3A4 inhibitorių

Jeigu neįmanoma išvengti stiprių CYP3A4 inhibitorių vartojimo tuo pačiu metu, Inrebic dozė turi būti sumažinta iki 200 mg. Pacientai dėl saugumo turi būti atidžiai stebimi (pvz., bent kas savaitę) (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Tais atvejais, kai kartu vartojamo stipraus CYP3A4 inhibitoriaus vartojimas yra nutraukiamas, per pirmąsias dvi savaites nuo CYP3A4 inhibitoriaus vartojimo nutraukimo Inrebic dozė turi būti padidinta iki 300 mg kartą per parą, o paskui – iki 400 mg kartą per parą, jeigu yra toleruojama. Jeigu reikia, dozė turi būti papildomai koreguojama, remiantis su Inrebic susijusio saugumo ir veiksmingumo stebėjimu.

Pakartotinis dozės didinimas

Jeigu dėl Inrebic pasireiškusi nepageidaujama reakcija buvo veiksmingai sukontroliuota ir sumažinus dozę toksinis poveikis išnyko ir nepasireiškė mažiausiai 28 dienas, dozę vėl galima didinti vienu dozės lygiu per mėnesį, kol bus pasiekta pradinė dozė. Pakartotinai didinti dozės nerekomenduojama, jeigu ji buvo sumažinta dėl 4 laipsnio toksinio poveikio ne kraujodarai, ≥ 3 laipsnio alanino aminotransferazės (ALT), aspartato aminotransferazės (AST) ar bendro bilirubino padidėjimo, arba pakartotinio 4 laipsnio toksinio poveikio kraujodarai atsiradimo.

1 lentelė. Dozės mažinimas dėl gydymo metu atsirandančio toksinio poveikio kraujodarai, ne kraujodarai ir Wernicke encefalopatijos gydymas

Toksinis poveikis kraujodarai	Dozės mažinimas
3 laipsnio trombocitopenija su aktyviu kraujavimu (trombocitų skaičius $< 50 \times 10^9/l$) arba 4 laipsnio trombocitopenija (trombocitų skaičius $< 25 \times 10^9/l$)	Nutraukite Inrebic vartojimą, kol sumažėja iki ≤ 2 laipsnio (trombocitų skaičius $< 75 \times 10^9/l$) arba pradinio įvertinimo rodiklio. Iš naujo pradėkite nuo dozės, 100 mg mažesnės už paskutinę vartotą paros dozę.
4 laipsnio neutropenija (absoliutūs neutrofilų skaičius [ANS] $< 0,5 \times 10^9/l$)	Nutraukite Inrebic vartojimą, kol sumažėja iki ≤ 2 laipsnio (ANS $< 1,5 \times 10^9/l$) arba pradinio įvertinimo rodiklio. Iš naujo pradėkite nuo dozės, 100 mg mažesnės už paskutinę vartotą paros dozę. Gydytojo nuožiūra galima vartoti granulocitų augimo faktorių (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).
3 laipsnio arba didesnė anemija, indikuotinas perpylimas (hemoglobino koncentracija $< 8,0 \text{ g/dl}$)	Nutraukite Inrebic vartojimą, kol sumažėja iki ≤ 2 laipsnio (hemoglobino koncentracija $< 10 \text{ g/dl}$) arba pradinio įvertinimo rodiklio. Iš naujo pradėkite nuo dozės, 100 mg mažesnės už paskutinę vartotą paros dozę.
4 laipsnio toksinio poveikio kraujodarai pasikartojimas	Inrebic vartojimo nutraukimas gydytojo nuožiūra.
Toksinis poveikis ne kraujodarai	Dozės mažinimas
≥ 3 laipsnio pykinimas, vėmimas arba viduriavimas, kai palaikomosios priemonės neveiksmingos 48 valandas	Nutraukite Inrebic vartojimą, kol sumažėja iki ≤ 1 laipsnio arba pradinio įvertinimo rodiklio. Iš naujo pradėkite nuo dozės, 100 mg mažesnės už paskutinę vartotą paros dozę.
≥ 3 laipsnio ALT / AST (nuo $> 5,0$ iki $20,0 \times$ viršutinės normos riba [VNR]) arba bilirubinas (nuo $> 3,0$ iki $10,0 \text{ VNR}$)	Nutraukite Inrebic vartojimą, kol sumažėja iki ≤ 1 laipsnio (AST / ALT (nuo $> \text{VNR}$ iki $3,0 \times \text{VNR}$) arba bilirubino (nuo $> \text{VNR}$ iki $1,5 \times \text{VNR}$) arba pradinio įvertinimo rodiklio. Iš naujo pradėkite nuo dozės, 100 mg mažesnės už paskutinę vartotą paros dozę. Fiksuokite ALT, AST ir bilirubino (bendro ir tiesioginio) rodiklius kas 2 savaites bent 3 mėnesius po dozės sumažinimo. Jeigu vėl pasireiškia 3 ar didesnio laipsnio toksinis poveikis, nutraukite gydymą Inrebic.
≥ 3 laipsnio amilazė / lipazė (nuo $> 2,0$ iki $5,0 \times \text{VNR}$)	Nutraukite Inrebic vartojimą, kol sumažėja iki 1 laipsnio (nuo VNR iki $1,5 \times \text{VNR}$) arba pradinio įvertinimo rodiklio. Iš naujo pradėkite nuo dozės, 100 mg mažesnės už paskutinę vartotą paros dozę. Tirkite amilazės / lipazės rodiklius kas 2 savaites bent 3 mėnesius po dozės sumažinimo. Jeigu vėl pasireiškia 3 ar didesnio laipsnio toksinis poveikis, nutraukite gydymą Inrebic.
≥ 3 laipsnio kitas toksinis poveikis ne kraujodarai	Nutraukite Inrebic vartojimą, kol sumažėja iki ≤ 1 laipsnio arba pradinio įvertinimo rodiklio. Iš naujo pradėkite nuo dozės, 100 mg mažesnės už paskutinę vartotą paros dozę.

Toksinis poveikis kraujodarai	Dozės mažinimas
Tiamino koncentracijos palaikymas ir Wernicke encefalopatija	Dozės mažinimas
Kai tiamino koncentracija < už normos ribas (74–222 nmol/l)*, bet $\geq$ 30 nmol/l be WE požymių arba simptomų	Nutraukite gydymą Inrebic. Skirkite 100 mg geriamojo tiamino paros dozę, kol tiamino koncentracija grįžta į normalų lygį*. Kai tiamino koncentracija vėl tampa normali*, apsvastykite galimybę pratęsti gydymą Inrebic.
Kai tiamino koncentracija < 30 nmol/l be WE požymių arba simptomų	Nutraukite gydymą Inrebic. Pradėkite gydymą parenteriniu tiaminu terapinėmis dozėmis, kol tiamino koncentracija tampa normali*. Kai tiamino koncentracija vėl tampa normali*, apsvastykite galimybę pratęsti gydymą Inrebic.
Kai yra WE požymių arba simptomų, neatsižvelgiant į tiamino lygį	Nutraukite gydymą Inrebic ir nedelsdami skirkite parenterinio tiamino terapinėmis dozėmis.

* Normalios tiamino normos ribos gali skirtis, atsižvelgiant į laboratorijos taikomus metodus.

Specialios populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, turintiems sunkų inkstų funkcijos sutrikimą (kreatinino klirensas [CLcr] – nuo 15 ml/min. iki 29 ml/min. pagal Cockcroft-Gault [C-G]), dozė turi būti sumažinti iki 200 mg. Pacientams, turintiems lengvą arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimą (CLcr nuo 30 ml/min. iki 89 ml/min. pagal C-G), pradinės dozės mažinti nerekomenduojama. Dėl galimo ekspozicijos padidėjimo pacientams, turintiems vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimą, gali reikėti bent kartą per savaitę patikrinti dėl vaistinio preparato saugumo, o prireikus keisti dozę, atsižvelgiant į nepageidaujamas reakcijas.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, turintiems lengvą, vidutinio sunkumo arba sunkų kepenų funkcijos sutrikimą pagal Child-Pugh klasifikaciją, pradinės dozės mažinti nereikia.

Senyviems pacientams

Vyresnio amžiaus pacientams (> 65 metų) papildomai koreguoti dozės nereikia.

Vaikų populiacija

Inrebic saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Inrebic skirtas vartoti per burną.

Kapsulių negalima atidaryti, laužyti arba kramtyti. Jas reikia nuryti visas, geriausia su vandeniu. Galima vartoti su maistu arba be jo. Vartojant su riebiu maistu gali sumažėti pykinimo ir vėmimo dažnis, todėl rekomenduojama vartoti su maistu.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Nėštumas (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Encefalopatija, įskaitant Wernicke encefalopatiją

Buvo gauta pranešimų apie Inrebic vartojusiems pacientams pasireiškusių sunkią ir mirtiną encefalopatiją, įskaitant Wernicke encefalopatiją. Wernicke encefalopatija yra sunki neurologinė būklė, atsirandanti dėl tiamino (vitamino B1) trūkumo. Wernicke encefalopatijos požymiai ir simptomai gali būti ataksija, psichinės būsenos pokyčiai ir oftalmoplegija (pvz., nistagmas, diplopija). Bet koks psichinės būklės pokytis, sumišimas arba atminties suprastėjimas turėtų sukelti nuogąstavimų dėl galimos encefalopatijos, įskaitant Wernicke encefalopatiją ir būtinybę atlikti išsamų įvertinimą, įskaitant neurologinį patikrinimą, tiamino koncentracijos įvertinimą ir vaizdinius tyrimus (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Pacientų tiamino koncentracija ir mitybos būklė turi būti įvertinti prieš pradedant gydymą Inrebic. Gydymo Inrebic negalima pradėti tiamino trūkumą turintiems pacientams. Prieš pradedant gydymą tiamino koncentraciją reikia padidinti iki normalios, jeigu ji žema. Gydymo metu visi pacientai turi profilaktiškai vartoti geriamojo tiamino ir, kai kliniškai indikuotina, turi būti vertinama jų tiamino koncentracija. Jeigu įtariama encefalopatija, reikia nedelsiant nutraukti gydymą Inrebic ir, įvertinus visas galimas priežastis, pradėti parenterinį gydymą tiaminu. Reikia stebėti pacientus, kol simptomai praeina arba palengvėja, o tiamino koncentracija tampa normali (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Anemija, trombocitopenija ir neutropenija

Gydymas Inrebic gali sukelti anemiją, trombocitopeniją ir neutropeniją. Bendrą kraujo tyrimą reikia atlikti prieš pradedant gydymą, periodiškai gydymo metu ir kai kliniškai indikuotina (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius). Inrebic nebuvo tirtas su pacientais, kurių trombocitų kiekis per pradinį įvertinimą buvo $< 50 \times 10^9/l$, o ANS $< 1,0 \times 10^9/l$.

Anemija

Anemija paprastai atsiranda per pirmuosius 3 gydymo mėnesius. Pacientams, kurių hemoglobino koncentracija gydymo pradžioje nesiekia 10,0 g/dl, gydantis yra didesnė 3 laipsnio ir sunkesnės anemijos atsiradimo tikimybė ir jie turi būti atidžiai stebimi (pvz., kas savaitę pirmąjį mėnesį, kol hemoglobino koncentracija padidėja). Pacientams, kuriems atsiranda anemija, gali prireikti kraujo perpilimo. Pacientams, kuriems atsiranda anemija, gali prireikti sumažinti dozę, ypač tiems, kurie tapo priklausomi nuo raudonųjų kraujo ląstelių perpilimo (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Trombocitopenija

Trombocitopenija paprastai atsiranda per pirmuosius 3 gydymo mėnesius. Pacientams, kurių trombocitų skaičius gydymo pradžioje yra mažas ($< 100 \times 10^9/l$), gydantis yra didesnė 3 laipsnio ir sunkesnės trombocitopenijos atsiradimo tikimybė ir jie turi būti atidžiai stebimi (pvz., kas savaitę pirmąjį mėnesį, kol trombocitų skaičius padidėja) (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius). Trombocitopenija paprastai yra grįžtama ir valdoma palaikomuoju gydymu, pvz., laikinai nutraukiant vartojimą, sumažinant dozę ir (arba) perpilant trombocitus, jeigu reikia. Pacientai turi būti informuoti apie padidėjusią kraujavimo riziką, susijusią su trombocitopenija.

Neutropenija

Neutropenija paprastai yra grįžtama ir valdoma laikinai sustabdant Inrebic vartojimą. (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Virškinimo trakto reiškiniai

Inrebic gydomiems pacientams dažniausiai pasireiškiančios nepageidaujamos reakcijos yra pykinimas, vėmimas ir viduriavimas. Daugelis nepageidaujamų reakcijų yra 1 arba 2 sunkumo laipsnio ir paprastai pasireiškia per pirmąsias 2 gydymo savaites. Apsvarstykite galimybę gydant Inrebic skirti profilaktinį antiemetinį gydymą (pvz., 5-HT₃ receptoriaus agonistais). Viduriavimą po pirmojo simptomų atsiradimo nedelsdami gydykite vaistiniais preparatais nuo viduriavimo. Kai pasireiškia 3 laipsnio arba sunkesnis pykinimas, vėmimas ir viduriavimas, nereaguojantis į

palaikomasias priemones per 48 valandas, Inrebic vartojimą reikia nutraukti iki reiškinys sumažėja iki 1 laipsnio arba pradinio lygio. Iš naujo vartoti reikia pradėti nuo dozės, 100 mg mažesnės už paskutinę vartotą paros dozę. Reikia stebėti tiamino koncentraciją ir prireikus ją didinti (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Toksiškumas kepenims

Gydant Inrebic gauta pranešimų apie ALT bei AST aktyvumo padidėjimą ir vieną kepenų nepakankamumo atvejį. Pacientų kepenų funkcija turi būti patikrinta per pradinį įvertinimą, bent kartą per mėnesį pirmuosius 3 mėnesius, periodiškai gydymo metu ir kai kliniškai indikuotina. Po pastebėto toksinio poveikio pacientai turi būti stebimi bent kas 2 savaites iki normalizavimosi. ALT ir AST aktyvumo padidėjimas paprastai praeina pakoregavus dozę arba visiškai nutraukus gydymą (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Padidėjęs amilazės / lipazės aktyvumas

Gydant Inrebic gauta pranešimų apie amilazės ir (arba) lipazės aktyvumo padidėjimą ir vieną pankreatito atvejį. Pacientų amilazės ir lipazės rodikliai turi būti patikrinti per pradinį įvertinimą, bent kartą per mėnesį pirmuosius 3 mėnesius, periodiškai gydymo metu ir kai kliniškai indikuotina. Po pastebėto toksinio poveikio pacientai turi būti stebimi bent kas 2 savaites iki normalizavimosi. Kai amilazės ir (arba) lipazės aktyvumo padidėjimas yra 3 laipsnio ir sunkesnis, rekomenduojama keisti dozę (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Padidėjusi kreatinino koncentracija

Gydant Inrebic gauta pranešimų apie kreatinino koncentracijos padidėjimą (žr. 4.8 skyrių). Pacientų kreatinino koncentracija turi būti patikrinta per pradinį įvertinimą, bent kartą per mėnesį pirmuosius 3 mėnesius, periodiškai gydymo metu ir kai kliniškai indikuotina. Kai yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (CLcr yra nuo 15 ml/min. iki 29 ml/min. pagal C-G), rekomenduojama keisti dozę (žr. 4.2 skyrių).

Sąveika

Inrebic vartojant kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais didėja Inrebic ekspozicija. Padidėjusi Inrebic ekspozicija gali padidinti nepageidaujamų reakcijų riziką. Apsvarstykite galimybę vietoje stiprių CYP3A4 inhibitorių skirti kitų vaistinių preparatų, kurie stipriai neslopina CYP3A4 veiklos. Jeigu stiprių CYP3A4 inhibitorių pakeisti negalima, vartojant kartu su jais (pvz., ketokonazolu, ritonaviru) Inrebic dozė turi būti sumažinta. Pacientai dėl saugumo turi būti atidžiai stebimi (pvz., bent kas savaitę). Jeigu vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorius kartu vartojamas ilgesnį laiką, gali prireikti atidžiai stebėti saugumą, o prireikus keisti dozę, atsižvelgiant į nepageidaujamąs reakcijas (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Medžiagos, kurios kartu slopina CYP3A4 ir CYP2C19 (pvz., flukonazolas, fluvoksaminas), arba CYP3A4 ir CYP2C19 inhibitorių deriniai gali didinti Inrebic ekspoziciją. Todėl pacientus, kartu vartojančius dvigubus CYP3A4 ir CYP2C19 inhibitorius, gali prireikti atidžiau stebėti dėl saugumo, o prireikus keisti Inrebic dozę atsižvelgiant į nepageidaujamąs reakcijas (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Medžiagos, kurios stipriai arba vidutiniškai slopina CYP3A4 (pvz., fenitoinas, rifampicinas, efavirenzas), gali mažinti Inrebic ekspoziciją ir Inrebic vartojantiems pacientams jų reikėtų vengti (žr. 4.5 skyrių).

Jeigu Inrebic reikia vartoti kartu su CYP3A4 substratu (pvz., midazolamu, simvastatinu), CYP2C19 substratu (pvz., omeprazolu, S-mefenitoinu) arba CYP2D6 substratu (pvz., metoprololiu, dekstrometorfanu), reikia pagal poreikį koreguoti kartu vartojamų vaistinių preparatų dozes ir atidžiai stebėti saugumą bei veiksmingumą (žr. 4.5 skyrių).

Jei Inrebic reikia vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie išsiskiria per inkstus per organinių katijonų pernešėją (OCT2) ir daugelio vaistinių preparatų ir toksinų ekstruziją (MATE1 ir MATE2-K (pvz., metforminas), reikia būti atsargiems ir keisti tų vaistinių preparatų dozes (žr. 4.5 skyrių).

Hematopoetinių augimo faktorių vartojimas kartu su Inrebic tirtas nebuvo. Šio bendro vartojimo saugumas ir veiksmingumas nežinomas (žr. 4.5 ir 4.2 skyrius).

Pagrindiniai nepageidaujami širdies ir kraujagyslių reiškiniai (angl. *MACE – major adverse cardiac events*)

Didelio, randomizuoto, aktyviai kontroliuojamo tofacitinibo (kito JAK inhibitoriaus) tyrimo metu, kuriame dalyvavo reumatoidiniu artritu sergantys 50 metų ir vyresni pacientai, kuriems buvo bent vienas papildomas širdies ir kraujagyslių reiškinų rizikos veiksnys, vartojant tofacitinibą pagrindiniai širdies ir kraujagyslių reiškiniai (MACE), apibūdinti kaip mirtis dėl širdies ir kraujagyslių ligų, nemirtinas miokardo infarktas (MI) ir nemirtinas insultas, nustatyti dažniau nei vartojant TNF inhibitorius.

Gauta pranešimų apie MACE Inrebic vartojusiems pacientams. Prieš pradėdant arba tęsiant gydymą Inrebic, reikia apsvarstyti naudą ir riziką kiekvienam pacientui individualiai, ypač tiems, kurie 65 metų ir vyresni, ilgą laiką iki šiol rūkantiems arba ilgą laiką anksčiau rūkusiems bei tiems, kurie anksčiau sirgo širdies ir kraujagyslių ateroskleroze arba kuriems yra kitų širdies ir kraujagyslių reiškinų rizikos veiksnių.

Trombozė

Didelio, randomizuoto, aktyviai kontroliuojamo tofacitinibo (kito JAK inhibitoriaus) tyrimo metu, kuriame dalyvavo reumatoidiniu artritu sergantys 50 metų ir vyresni pacientai, kuriems buvo bent vienas papildomas širdies ir kraujagyslių reiškinų rizikos veiksnys, vartojant tofacitinibą venų tromboembolijos reiškiniai (VTR), įskaitant giliųjų venų trombozę (GVT) ir plaučių emboliją (PE), priklausomai nuo dozės, nustatyti dažniau nei vartojant TNF inhibitorius.

Gauta pranešimų apie giliųjų venų trombozę (GVT) ir plaučių emboliją (PE) Inrebic vartojusiems pacientams. Prieš pradėdant arba tęsiant gydymą Inrebic, reikia apsvarstyti naudą ir riziką kiekvienam pacientui individualiai, ypač tiems, kuriems yra kitų širdies ir kraujagyslių reiškinų rizikos veiksnių (taip pat žr. 4.4 skyrių „Pagrindiniai nepageidaujami širdies ir kraujagyslių reiškiniai (MACE)“).

Pacientams, kuriems nustatyti kiti VTR rizikos veiksniai, nei širdies ir kraujagyslių reiškinų arba piktybinių darinių, Inrebic reikia vartoti atsargiai. Kiti VTR rizikos veiksniai, nei širdies ir kraujagyslių reiškinų arba piktybinių darinių rizikos veiksniai, yra anksčiau pasireiškę VTR, pacientui atliekama didelės apimties operacija, imobilizacija, sudėtinių hormoninių kontraceptikų vartojimas arba taikoma pakaitinė hormonų terapija bei paveldėtas krešėjimo sutrikimas.

Gydymo Inrebic metu pacientus reikia reguliariai pakartotinai ištirti, kad būtų įvertinti VTR rizikos pokyčiai.

Reikia skubiai ištirti pacientus, kuriems yra VTR požymių bei simptomų ir tiems, kuriems įtariami VTR, nutraukti gydymą Inrebic, nepriklausomai nuo vartojamos dozės.

Antriniai piktybiniai dariniai

Didelio, randomizuoto, aktyviai kontroliuojamo tofacitinibo (kito JAK inhibitoriaus) tyrimo metu, kuriame dalyvavo reumatoidiniu artritu sergantys 50 metų ir vyresni pacientai, kuriems buvo bent vienas papildomas širdies ir kraujagyslių reiškinų rizikos veiksnys, vartojant tofacitinibą piktybiniai dariniai, ypač plaučių vėžys, limfoma ir nemelanominis odos vėžys (NMOV), nustatyti dažniau nei vartojant TNF inhibitorius.

Gauta pranešimų apie limfomos ir kitų piktybinių darinių atvejus JAK inhibitorius, įskaitant Inrebic, vartojusiems pacientams. Prieš pradėdant arba tęsiant gydymą Inrebic, reikia apsvarstyti naudą ir riziką kiekvienam pacientui individualiai, ypač tiems, kurie 65 metų ir vyresni, bei tiems, kurie ilgą laiką iki šiol rūko arba ilgą laiką anksčiau rūkė.

Specialios populiacijos

Senyvi pacientai

Patirties su 75 metų amžiaus ir vyresniais pacientais turima nedaug. Klinikiniuose tyrimuose 75 metų ir vyresni sudarė 13,8 % (28/203) Inrebic gydytų pacientų ir sunkių nepageidaujamų reakcijų bei nepageidaujamų reakcijų, dėl kurių teko nutraukti gydymą, jiems pasitaikydavo dažniau.

Pagalbinės medžiagos

Kiekvienoje Inrebic kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Fedratinibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Fedratinibą *in vitro* metabolizuoja keletas CYP fermentų, labiausiai CYP3A4. Šiame procese mažiau dalyvauja CYP2C19 ir flavino turinčios monooksigenazės (FMO).

Stiprūs ir vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriai

Su viena fedratinibo (300 mg) doze vartojamas ketokonazolas (stiprus CYP3A4 inhibitorius: 200 mg du kartus per parą) padidino fedratinibo plotą po plazmos koncentracijos laiko kreive nuo nulio iki begalybės (AUC_{inf}) maždaug 3 kartus (žr. 4.2 skyrių).

Remiantis fiziologija pagrįstos farmakokinetikos (FPFK) simuliacijomis, numatoma, kad vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorių, eritromicino (500 mg tris kartus per parą) arba diltiazemo (120 mg du kartus per parą) vartojimas kartu su 400 mg fedratinibo doze kartą per parą, padidins fedratinibo AUC nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai 1,1 karto. Ilgesnį laiką fedratinibo vartojant su vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriumi negalima atmesti nepageidaujamų reakcijų tikimybės.

Abiejų CYP3A4 ir CYP2C19 slopinimas

Flukonazolo (dvigubo CYP3A4 ir CYP2C19 inhibitoriaus, 200 mg vieną kartą per parą) vartojimas kartu su viena fedratinibo doze (100 mg) padidino fedratinibo AUC_{inf} 1,7 karto.

Remiantis FPFK simuliacijomis numanoma, kad flukonazolo (200 mg vieną kartą per parą) vartojimas kartu su 400 mg fedratinibo vieną kartą per parą padidins fedratinibo AUC nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai 1,5 karto.

Dėl galimo fedratinibo ekspozicijos padidėjimo pacientus, kartu vartojančius dvigubus CYP3A4 ir CYP2C19 inhibitorius, gali prireikti atidžiau stebėti dėl saugumo, o prireikus keisti Inrebic dozę atsižvelgiant į nepageidaujamą reakciją (žr. 4.2 skyrių).

Stiprūs ir vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriai

Vienkartinės fedratinibo dozės (500 mg) vartojimas kartu su rifampicinu (stipriu CYP3A4 induktoriumi: 600 mg kartą per parą) arba efavirenzu (vidutinio stiprumo CYP3A4 induktoriumi: 600 mg kartą per parą) sumažino fedratinibo AUC_{inf} atitinkamai maždaug 80 % ir 50 %.

Protonų siurblio inhibitoriai

Su viena fedratinibo doze (500 mg) kartu vartojamas pantoprazolas (protonų siurblio inhibitorius: 40 mg per parą) padidino fedratinibo AUC_{inf} kliniškai nereikšmingai (1,15 karto). Todėl nesitikima, kad skrandžio pH padidėjimas turėtų kliniškai reikšmingą poveikį fedratinibo ekspozicijai, ir fedratinibo vartojant kartu su skrandžio pH didinančiais vaistiniais preparatais dozės koreguoti nereikia.

Fedratinibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Poveikis fermentams: CYP3A4, CYP2C19 arba CYP2D6 substratai

Fedratinibo vartojant kartu su CYP3A4 substratu midazolamu (2 mg), CYP2C19 substratu omeprazolu (20 mg) ir CYP2D6 substratu metoprololiu (100 mg), midazolamo, omeprazolo ir metoprololio AUC_{inf} atitinkamai padidėja 3,8, 2,8 ir 1,8 karto, o didžiausia koncentracija (C_{max}) – 1,8, 1,1 ir 1,6 karto. Todėl vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A4, CYP2C19 arba CYP2D6 substratai, dozė turi būti keičiama pagal poreikį ir atidžiai stebimas saugumas ir veiksmingumas.

Poveikis pernešėjams

Tyrimuose *in vitro* fedratinibas slopina P-glikoproteiną (P-gp), krūties vėžiui atsparų baltymą (angl., *breast cancer resistance protein*, BCRP), MATE1, MATE2-K, organinių anijonų transportavimo polipeptidą (OATP)1B1, OATP1B3 ir OCT2. Vartojant vienkartinę fedratinibo dozę (600 mg) kartu su vienkartinę digoksino (P-gp substratas, 0,25 mg), rozuvastatino (OATP1B1/1B3 ir BCRP substratas, 10 mg) ir metformino (OCT2 ir MATE1 ir MATE2-K substratas, 1000 mg) doze, kliniškai reikšmingo poveikio digoksino, rozuvastatino ir metformino AUC_{inf} nebuvo. Esant fedratinibui, metformino inkstų klirensas sumažėjo 36 %. Esant fedratinibui, gliukozę mažinantis metformino farmakodinaminis poveikis sumažėjo ir gliukozės AUC_{0-3h} buvo 17 % didesnis. Reikia būti atsargiems ir prireikus keisti dozes tų vaistinių preparatų, kurie per inkstus išsiskiria per OCT2, MATE1 ir MATE2-K.

Hematopoetiniai augimo faktoriai

Hematopoetinių augimo faktorių vartojimas kartu su fedratinibu tirtas nebuvo. Nežinoma, ar fedratinibo sukeltas JAK slopinimas sumažina hematopoetinių augimo faktorių veiksmingumą ir ar hematopoetiniai augimo faktoriai veikia fedratinibo veiksmingumą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / kontracepcija

Vaisingoms moterims reikia patarti vengti pastoti Inrebic vartojimo metu ir naudoti veiksmingą kontracepciją gydymo Inrebic metu ir mažiausiai 1 mėnesį po paskutinės dozės pavartojimo.

Nėštumas

Duomenų apie Inrebic vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių); ekspozicija per šiuos tyrimus buvo mažesnė už ekspoziciją esant rekomenduojamai dozei. Remiantis šiuo poveikio mechanizmu, Inrebic gali pakenkti vaisiui. Inrebic priklauso JAK inhibitorių vaistinių preparatų klasei, kuri, kaip nustatyta su vaikingomis žiurkėmis ir triušiais, sukelia embriono ir vaisiaus mirtinumą bei teratogeniškumą esant kliniškai reikšmingoms dozėms. Inrebic negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių). Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent 1 mėnesį po paskutinės dozės. Jei Inrebic skiriamas nėščiai moteriai arba jei moteris pastoja vartodama šio vaistinio preparato, pacientė turi būti informuota apie galimą pavojų vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar fedratinibas ir (arba) jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems vaikams negalima atmesti.

Moterys neturi žindyti gydomos Inrebic ir bent vieną mėnesį po paskutinės Inrebic dozės.

Vaisingumas

Duomenų apie fedratinibo poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Duomenų apie poveikį gyvūnų vaisingumui esant kliniškai reikšmingam ekspozicijos lygiui nėra (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Inrebic gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pacientai, kurie pavartoję Inrebic patiria galvos svaigimą, turi susilaikyti nuo vairavimo arba mechanizmų valdymo.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Bendra Inrebic saugumo informacija buvo įvertinta pagal 608 pacientus, kurie vartojo nuolatinės Inrebic dozes 1, 2 ir 3 fazės klinikinių tyrimų metu.

Pirminė arba antrinė mielofibrozę (JAKARTA, JAKARTA2, ARD11936)

Klinikiniuose tyrimuose su pacientais, sergančiais pirmine mielofibroze (MF), mielofibroze po tikrosios policitemijos (post-PV MF) arba mielofibroze po esencialinės trombocitemijos (post-ET MF), gydytais 400 mg Inrebic (N = 203), įskaitant pacientus, anksčiau vartojusius ruksolitinibą (N = 97; JAKARTA2), ekspozicijos mediana buvo 35,6 savaitės (nuo 0,7 iki 114,6 savaitės), o inicijuotų ciklų skaičiaus mediana (1 ciklas = 28 dienos) buvo 9 ciklai. Šešiasdešimt trys procentai iš 203 pacientų vartojo 6 mėnesius ir ilgiau, o 38 % – 12 mėnesių ir ilgiau.

Iš 203 pacientų, sergančių MF ir klinikiniuose tyrimuose gydytų 400 mg Inrebic, dažniausios ne kraujodaros nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas (67,5 %), pykinimas (61,6 %) ir vėmimas (44,8 %). Remiantis laboratorinių rodiklių vertėmis, dažniausios kraujodaros nepageidaujamos reakcijos buvo anemija (99,0 %) ir trombocitopenija (68,5 %) (2 lentelė). MF sergančių ir gydytų 400 mg Inrebic pacientų dažniausia sunki nepageidaujama reakcija buvo anemija (2,5 %; remiantis praneštais nepageidaujamais reiškiniais, o ne laboratorinių rodiklių vertėmis) ir viduriavimas (1,5 %). Visam laikui nutraukti gydymą dėl nepageidaujamo reiškinio, neatsižvelgiant į priežastį, teko 24 % pacientų, vartojusių 400 mg Inrebic.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios klinikinių tyrimų metu per visą gydymo laikotarpį (2 lentelė), išvardytos pagal MedDRA organų sistemos klasę. Kiekvienoje organų sistemos klasėje nepageidaujamos reakcijos išdėstytos pagal dažnį, pradedant nuo dažniausių reakcijų. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

2 lentelė. Visos nepageidaujamos reakcijos pagal organų sistemos klasę ir vartojamą terminą

Organų sistemos klasė	Nepageidaujama reakcija	Visų laipsnių dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Šlapimo takų infekcija	Labai dažnas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Anemija ^a	Labai dažnas
	Trombocitopenija ^a	Labai dažnas
	Neutropenija ^a	Labai dažnas
	Kraujavimas ^b	Labai dažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Lipazės aktyvumo padidėjimas ^a	Labai dažnas
	Amilazės aktyvumo padidėjimas ^a	Labai dažnas

Organų sistemos klasė	Nepageidaujama reakcija	Visų laipsnių dažnis
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Labai dažnas
	Wernicke encefalopatija	Dažnas
	Galvos svaigimas	Dažnas
Kraujagyslių sutrikimai	Hipertenzija	Dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas	Labai dažnas
	Vėmimas	Labai dažnas
	Pykinimas	Labai dažnas
	Vidurių užkietėjimas	Labai dažnas
	Dispepsija	Dažnas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Padidėjusęs alanino aminotransferazės aktyvumas ^a	Labai dažnas
	Padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas ^a	Labai dažnas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Kaulų skausmas	Dažnas
	Raumenų spazmai	Labai dažnas
	Skausmas galūnėse	Dažnas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Kreatinino koncentracijos padidėjimas kraujyje ^a	Labai dažnas
	Dizurija	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis Astenija	Labai dažnas
Tyrimai	Kūno svorio padidėjimas	Dažnas

MedDRA – reguliavimo veiklos medicinos žodynas (angl. *Medical dictionary of regulatory activities*)

SMQ – standartizuota MedDRA apklausa (keleto MedDRA vartojamų terminų grupavimas medicinos sąvokai įvardyti).

^a Dažnis grindžiamas laboratorinių rodiklių verte.

^b Kraujavimui priskiriamas bet koks tipas, susijęs su trombocitopenija, kuriai reikia klinikinės intervencijos. Kraujavimas įvertinamas taikant MedDRA SMQ hemoragijos terminus (plati taikymo sritis).

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Encefalopatija, įskaitant Wernicke encefalopatiją

Sunkūs encefalopatijos, įskaitant 1 patvirtintą Wernicke encefalopatijos atvejį, atvejai užfiksuoti 1,3 % (8/608) pacientų, klinikinių tyrimų metu gydytų Inrebic; iki neurologinių rezultatų gavimo 7 pacientai vartojo 500 mg Inrebic dozę per parą ir turėjo predisponuojančių rizikos veiksnių, tokių kaip prasta mityba, virškinimo trakto nepageidaujami reiškiniai ir kitų rizikos veiksnių, kurie galėjo sukelti tiarmino trūkumą. Vienam 400 mg Inrebic gydytam pacientui nustatyta kepenų encefalopatija. Daugelis reiškinų praėjo su tam tikrais liekamaisiais neurologiniais simptomais, įskaitant atminties praradimą, kognityvinį sutrikimą ir galvos svaigimą, išskyrus vieną mirtimi pasibaigusį atvejį (1/608; 0,16 %). Miręs pacientas sirgo galvos ir kaklo vėžiu, turėjo metastazių smegenyse, sunkiai valgė ir neteko svorio; per tyrimą jis vartojo 500 mg fedratinibo pagal kitą indikaciją (žr. 4.2 bei 4.4 skyriuose pateiktas stebėjimo bei gydymo gaires ir 4.9 skyrių).

Atsitiktinių imčių, kontroliuojamame po pateikimo į rinką atliktame fedratinibo tyrime (FEDR-MF-002), kuriame jis lyginamas su geriausiu galimu gydymu (GGG), atvejų, kai tiarmino koncentracija nukrito žemiau apatinės normos ribos (< 70 nmol/l), dažnis vartojant fedratinibą buvo 20,9 %, palyginti su 4,5 % skiriant GGG. < 30 nmol/l tiarmino koncentracija per tyrimą nefiksuota. Laiko iki pirmosios sumažėjusios tiarmino koncentracijos pradėjus vartoti fedratinibą mediana buvo

29,5 dienos. Tiamino koncentracija sumažėjo 4,8 % fedratinibą vartojusių dalyvių, kuriems skirta papildoma 100 mg geriamojo tiamino paros dozė, ir 23,9 % papildomai nevartojusiųjų tiamino.

Toksinis poveikis virškinimo traktui

Inrebic gydomiems pacientams dažniausiai pasireiškiančios nepageidaujamos reakcijos yra pykinimas, vėmimas ir viduriavimas. Iš MF sergančių pacientų, gydytų 400 mg Inrebic, viduriavimą patyrė 68 % pacientų, pykinimą – 62 % pacientų, o vėmimą – 45 % pacientų. 3 laipsnio viduriavimas, pykinimas ir vėmimas pasireiškė atitinkamai 5 %, 0,5 % ir 2 % pacientų. Laiko iki bet kurio laipsnio pykinimo, vėmimo ir viduriavimo atsiradimo mediana buvo 2 dienos, o 75 % atvejų įvyko per 3 savaites nuo gydymo pradžios. Laikinas dozės nutraukimas ir jos sumažinimas dėl toksinio poveikio virškinimo traktui taikytas atitinkamai 11 % ir 9 % pacientų. Galutinai nutraukti 400 mg Inrebic vartojimą dėl toksinio poveikio virškinimo traktui teko 4 % pacientų (žr. 4.2 bei 4.4 skyriuose pateiktas stebėjimo bei gydymo gaires).

Anemija

Iš pirminė ir antrine mielofibroze sergančių ir 400 mg Inrebic gydytų pacientų 52 % išsivystė 3 laipsnio anemija. Laiko iki 3 laipsnio anemijos atsiradimo mediana buvo maždaug 60 dienų, o 75 % atvejų įvyko per 4 mėnesius nuo gydymo pradžios. Raudonųjų kraujo ląstelių perpylimo prireikė 58 % 400 mg Inrebic gydytų pacientų, o visam laikui nutraukti vartojimą dėl anemijos teko 1,5 % pacientų (žr. 4.2 bei 4.4 skyriuose pateiktas stebėjimo bei gydymo gaires).

Trombocitopenija

Iš pirminė ir antrine mielofibroze sergančių ir 400 mg Inrebic gydytų pacientų 14 % ir 9 % išsivystė atitinkamai 3 laipsnio ir 4 laipsnio trombocitopenija. Laiko iki 3 arba 4 laipsnio trombocitopenijos atsiradimo mediana buvo maždaug 70 dienų, o 75 % atvejų įvyko per 7 mėnesius nuo gydymo pradžios. Trombocitų perpylimo prireikė 9 % 400 mg Inrebic gydytų pacientų. Kraujavimą (susijusį su trombocitopenija), kuriam prireikė klinikinės intervencijos, patyrė 11 % pacientų. Galutinai nutraukti gydymą dėl trombocitopenijos teko 3 % pacientų (žr. 4.2 bei 4.4 skyriuose pateiktas stebėjimo bei gydymo gaires).

Neutropenija

4 laipsnio neutropeniją patyrė 3,5 % pacientų, o dozę laikinai nutraukti dėl neutropenijos reikėjo 0,5 % pacientų (žr. 4.2 bei 4.4 skyriuose pateiktas stebėjimo bei gydymo gaires).

Toksiškumas kepenims

ALT ir AST aktyvumo padidėjimą (visų laipsnių) patyrė atitinkamai 52 % ir 59 %, o 3 arba 4 laipsnio jis buvo atitinkamai 3 % ir 2 % 400 mg Inrebic gydytų pacientų. Laiko iki bet kurio laipsnio transaminazių aktyvumo padidėjimo atsiradimo mediana buvo maždaug 1 mėnuo, o 75 % atvejų įvyko per 3 mėnesius nuo gydymo pradžios (žr. 4.2 bei 4.4 skyriuose pateiktas stebėjimo bei gydymo gaires).

Padidėjęs amilazės / lipazės aktyvumas

Amilazės / lipazės aktyvumo padidėjimą (visų laipsnių) patyrė atitinkamai 24 % ir 40 % Inrebic gydytų MF pacientų. Dauguma šių reiškinių buvo 1 arba 2 laipsnio, o 3 bei 4 laipsnio jie sudarė atitinkamai 2,5 % ir 12 % (žr. 4.2 skyrių). Laiko iki bet kurio laipsnio amilazės arba lipazės aktyvumo padidėjimo atsiradimo mediana buvo maždaug 16 dienų, o 75 % atvejų įvyko per 3 mėnesius nuo gydymo pradžios. Galutinai nutraukti gydymą dėl amilazės arba lipazės aktyvumo padidėjimo teko 1 % pacientų, vartojusių 400 mg Inrebic (žr. 4.2 bei 4.4 skyriuose pateiktas stebėjimo bei gydymo gaires).

Padidėjusi kreatinino koncentracija

Kreatinino koncentracijos padidėjimą (visų laipsnių) patyrė 74 % 400 mg Inrebic gydytų MF pacientų. Šie padidėjimai paprastai buvo besimptomiai 1 arba 2 laipsnio reiškiniai, o 3 laipsnio padidėjimas stebėtas 3 % pacientų. Laiko iki bet kurio laipsnio kreatinino koncentracijos padidėjimo atsiradimo mediana buvo maždaug 27 dienos, o 75 % atvejų įvyko per 3 mėnesius nuo gydymo pradžios. Dozės laikinas nutraukimas ir jos sumažinimas dėl kreatinino koncentracijos padidėjimo taikytas

atitinkamai 1 % ir 0,5 % pacientų. Galutinai nutraukti gydymą dėl kreatinino koncentracijos padidėjimo teko 1,5 % pacientų, vartojusių 400 mg Inrebic (žr. 4.2 ir 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Patirties dėl Inrebic perdozavimo turima nedaug. Inrebic klinikinių tyrimų su mielofibroze sergančiais pacientais metu dozės buvo didinamos iki 600 mg per parą, įskaitant vieną atsitiktinį perdozavimą iki 800 mg. Esant didesnėms kaip 400 mg dozėms toksinis poveikis virškinimo traktui, nuovargis ir galvos svaigimas, taip pat anemija pasireikšdavo dažniau. Pagal apibendrintus klinikinių tyrimų duomenis encefalopatija, įskaitant Wernicke encefalopatiją, buvo siejama su 500 mg dozėmis. Perdozavus daugiau Inrebic vartoti negalima; asmuo turi būti kliniškai stebimas ir, jeigu kliniškai indikuotina, imamasi palaikomųjų priemonių.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: antinavikiniai vaistiniai preparatai, baltymų kinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01EJ02

Veikimo mechanizmas

Fedratinibas yra kinazės inhibitorius, veikiantis prieš laukinio tipo ir mutacijos būdu aktyvintą Jano kinazę 2 (JAK2) bei FMS primenančią tirozino kinazę 3 (FLT3). Fedratinibas yra JAK2 selektyvusis inhibitorius, kurio slopinamasis poveikis didesnis JAK2, nei kitiems šeimos nariams: JAK1, JAK3 ir TYK2. Fedratinibas sumažina JAK2 medijuojamą signalų perdavimą ir transkripcijos aktyvinimą (STAT3/5) baltymų fosforilinimą, slopindamas piktybinių ląstelių dauginimąsi *in vitro* ir *in vivo*.

Farmakodinaminis poveikis

Fedratinibas slopina citokino indukuojamą signalo keitiklio ir transkripcijos aktyvatoriaus (angl. *signal transducer and activator of transcription*) STAT3 fosforilinimą mielofibroze sergančių pacientų kraujyje. Viena 300, 400 arba 500 mg fedratinibo dozė sukėlė maksimalų STAT3 fosforilinimo slopinimą praėjus maždaug 2 valandoms po dozės suvartojimo, o praėjus 24 valandoms vertės beveik grįždavo į pradinio įvertinimo lygį. Panašus slopinimo lygis buvo pasiekiamas esant pastovios būsenos FK 1 ciklo 15 dieną, suvartojus 300, 400 arba 500 mg fedratinibo per parą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Du pagrindiniai klinikiniai tyrimai (JAKARTA ir JAKARTA2) buvo atlikti su mielofibroze sergančiais pacientais. JAKARTA buvo randomizuotas placebo kontroliuojamas 3 fazės tyrimas su JAK inhibitorių nevartojusiais pacientais. JAKARTA2 buvo vienos grupės tyrimas su rüksolitinibu gydytais pacientais.

JAKARTA: Mielofibroze sergantys ir JAK inhibitorių nevartoję pacientai

JAKARTA buvo dvigubai koduotas randomizuotas placebo kontroliuojamas 3 fazės tyrimas su pacientais, sergančiais tarpine-2 arba didelės rizikos mielofibroze, mielofibroze po tikrosios policitemijos arba mielofibroze po esencialinės trombocitemijos su splenomegalija ir trombocitų

skaičiumi $\geq 50 \times 10^9/l$. Iš viso 289 pacientai buvo randomizuoti vartoti 500 mg (N = 97), 400 mg (n = 96) Inrebic arba placebo (n = 96) kartą per parą bent 24 savaites (6 ciklai po 28 dienas). Placebo vartoję pacientai po 24 savaitių galėjo pereiti prie aktyvaus gydymo. Pasirodė, kad 400 mg dozė buvo geriau toleruojama nei 500 mg dozė: mažiau pacientų iš 400 mg grupės patyrė 3 arba 4 laipsnio gydant atsiradusių nepageidaujamų reiškinių (GANR), GANR, dėl kurių reikėjo sumažinti dozę arba laikinai nutraukti vartojimą, ir GANR, dėl kurių teko galutinai nutraukti gydymą. Penkiasdešimt devyni procentai (59 %) pacientų buvo vyrai, o amžiaus mediana buvo 65 metai (nuo 27 iki 86 metų), 40 % pacientų buvo nuo 65 iki 74 metų amžiaus, o 11 % pacientų buvo 75 metų ir vyresni. Šešiasdešimt keturi procentai (64 %) pacientų sirgo pirmine MF, 26 % – MF po tikrosios policitemijos MF ir 10 % – MF po esencialinės trombocitemijos. Penkiasdešimt du procentai (52 %) pacientų sirgo tarpinės-2 rizikos, o 48 % – didelės rizikos liga. Hemoglobino koncentracijos per pradinį įvertinimą mediana buvo 10,2 g/dl (nuo 4,5 iki 17,4 g/dl). Trombocitų skaičius mediana buvo $213,5 \times 10^9/l$ (nuo $23,0$ iki $1\,155,0 \times 10^9/l$); 16,3 % pacientų trombocitų skaičius buvo $< 100 \times 10^9/l$, o 83,7 % pacientų – $\geq 100 \times 10^9/l$. Per pradinį įvertinimą pacientų apčiuopiamo blužnies ilgio mediana buvo 15 cm (nuo 4 iki 40 cm), o magnetinio rezonanso tyrimu (MRT) arba kompiuterine tomografija (KT) nustatyto blužnies tūrio mediana buvo 2 568,0 ml (nuo 316 iki 8 244 ml). (Normalios blužnies tūrio mediana yra maždaug 215 ml).

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo dalis pacientų, kurių blužnies tūris nuo pradinio įvertinimo iki 24 savaitės (6 ciklo pabaigos) sumažėja ≥ 35 %, išmatuojant MRT arba KT ir patvirtinant dar po 4 savaitių.

Svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis buvo dalis pacientų, kurių Bendrasis simptomų įvertis (BSĮ) nuo pradinio įvertinimo iki 6 ciklo pabaigos sumažėjo ≥ 50 %, vertinant pagal modifikuotosios Mielofibrozę simptomų vertinimo formos (angl. *Myelofibrosis Symptoms Assessment Form*, MFSAF) v2.0 dienyną.

Blužnies tūrio sumažėjimo analizė pateikta 3 lentelėje.

3 lentelė. Procentinė dalis pacientų, kurių blužnies tūris nuo 3 fazės tyrimo JAKARTA pradinio įvertinimo iki 6 ciklo pabaigos sumažėjo (numatyta gydyti (NG) populiacija)

Blužnies tūris ir dydis 6 ciklo pabaigoje	400 mg Inrebic N = 96 n (%)	Placebas N = 96 n (%)
Blužnies tūris		
Skaičius (%) pacientų, kurių blužnies tūris iki 6 ciklo pabaigos sumažėjo 35 % ir daugiau	45 (46,9)	1 (1,0)
95 % pasikliautinis intervalas	36,9, 56,9	0,0, 3,1
p vertė	p < 0,0001	
Skaičius (%) pacientų, kurių blužnies tūris iki 6 ciklo pabaigos sumažėjo 35 % ir daugiau (patikrinant skenavimu po 4 savaitių)	35 (36,5)	1 (1,0)
95 % pasikliautinis intervalas	26,8, 46,1	0,0, 3,1
p vertė	p < 0,0001	

400 mg Inrebic grupėje didesnės dalies pacientų blužnies tūris nuo pradinio įvertinimo sumažėjo ≥ 35 %, neatsižvelgiant į JAK^{V617F} mutacijos buvimą arba nebuvimą.

Remiantis Kaplan ir Meier įverčiais blužnies atsako trukmės mediana 400 mg Inrebic grupėje buvo 18,2 mėnesio.

Į modifikuotąją MFSAF įtraukti 6 pagrindiniai su MF susiję simptomai: naktinis prakaitavimas, niežulys, pilvo diskomfortas, ankstyvas sotumas, skausmas po kairiosios pusės šonkauliais ir kaulų arba raumenų skausmas. Simptomai buvo vertinami skalėje nuo 0 (nėra) iki 10 (blogiausi įsivaizduojami).

6 ciklo pabaigoje procentinė dalis pacientų (95 % pasikliautinis intervalas), kurių BSI sumažėjo ≥ 50 %, 400 mg Inrebic grupėje buvo 40,4 % (36/89, 95 % PI: 30,3 %, 50,6 %), o placebo grupėje – 8,6 % (7/81, 95 % PI: 2,5 %, 14,8 %).

JAKARTA2. Mielofibroze sergantys pacientai, gydyti ruksolitinibu

JAKARTA2 buvo daugiacentris, atvirojo gydymo vienos grupės tyrimas su pacientais, anksčiau vartojusiais ruksolitinibu, kuriems diagnozuota tarpinė-1 su simptomais, tarpinė-2 arba didelės rizikos pirminė mielofibrozę, mielofibrozę po tikrosios policitemijos arba mielofibrozę po esencialinės trombocitemijos su splenomegalija ir trombocitų skaičiumi $\geq 50 \times 10^9/l$. Į tyrimą buvo įtraukti ir 400 mg Inrebic doze kartą per parą pradėti gydyti 97 pacientai, kurie prieš tai buvo intensyviai gydyti (79 % pacientų anksčiau buvo gydyti ≥ 2 būdais, o 13 % – ≥ 4 būdais), leidžiant didinti dozę iki 600 mg. Penkiasdešimt penki procentai (55 %) pacientų buvo vyrai, o amžiaus mediana buvo 67 metai (nuo 38 iki 83 metų), 46 % pacientų buvo nuo 65 iki 74 metų, o 17 % pacientų – 75 metų ir vyresni. Penkiasdešimt penki procentai (55 %) pacientų sirgo pirmine MF, 26 % – MF po tikrosios policitemijos MF ir 19 % – MF po esencialinės trombocitemijos. Šešiolika procentų (16 %) pacientų sirgo tarpine-1 su simptomais, 49 % – tarpine-2, o 35 % – didelės rizikos liga. Hemoglobino koncentracijos per pradinį įvertinimą mediana buvo 9,8 g/dl (nuo 6,8 iki 15,3 g/dl). Trombocitų skaičiaus mediana buvo $147,0 \times 10^9/l$ (nuo $48,0$ iki $929,0 \times 10^9/l$); 34 % pacientų trombocitų skaičius buvo $< 100 \times 10^9/l$, o 66,0 % pacientų – $\geq 100 \times 10^9/l$. Per pradinį įvertinimą pacientų apčiuopiamo blužnies ilgio mediana buvo 18 cm (nuo 5 iki 36 cm), o magnetinio rezonanso tyrimu (MRT) arba kompiuterine tomografija (KT) nustatyto blužnies tūrio mediana buvo 2 893,5 ml (nuo 737 iki 7 815 ml).

Ankstesnio ruksolitinibo vartojimo trukmės mediana buvo 10,7 mėnesio (nuo 0,1 iki 62,4 mėnesio). Prieš padėdami dalyvauti tyrime septyniasdešimt vienas procentas (71 %) pacientų vartojo 30 mg arba 40 mg ruksolitinibo dozę per parą.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo dalis pacientų, kurių blužnies tūris nuo pradinio įvertinimo iki 6 ciklo pabaigos sumažėjo ≥ 35 %, išmatuojant MRT arba KT.

Pagal pagrindinę vertinamąją baigtį, procentinė dalis pacientų (95 % pasikliautinis intervalas), pasiekusių ≥ 35 % blužnies tūrio sumažėjimą pagal MRT arba KT duomenis 6 ciklo pabaigoje, vartojant 400 mg dozę, buvo 22,7 % (22/97, 95 % PI: 14,8 %, 32,2 %).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimą pateikti Inrebic tyrimų su visų mielofibroze (MF) sergančių vaikų populiacijos pogrupių duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Fedratinibo vartojant nuo 300 mg iki 500 mg doze kartą per parą (nuo 0,75 iki 1,25 karto rekomenduojamosios 400 mg dozės) proporcingai dozei padidėja geometrinio vidurkio fedratinibo C_{max} ir plotas po koncentracijos plazmoje laiko kreive per vartojimo intervalą (AUC_{tau}). Vidutinis pastovios būsenos lygis pasiekiamas per 15 dienų kasdienio vartojimo. Suaugusiųjų pacientų, sergančių pirmine MF, post-PV MF arba post-ET MF, vidutinis kaupimosi koeficientas yra panašus ir svyruoja nuo trigubo iki keturgubo.

Vartojant 400 mg dozę kartą per parą, mielofibroze sergančių pacientų geometrinio vidurkio (variacijos koeficientas, % CV) fedratinibo $C_{\max,ss}$ yra 1 804 ng/ml (49 %), o $AUC_{\tau,ss}$ – 26 870 ng.hr/ml (43 %).

Po 400 mg dozės kartą per parą suvartojimo fedratinibas greitai absorbuojamas, pastovios būsenos $C_{\max}$ pasiekiant per 3 valandas (intervalas – nuo 2 iki 4 valandų). Remiantis masės balanso tyrimu su žmonėmis, fedratinibo absorbcija per burną vertinama maždaug 63–77 %.

Po vienkartinės 500 mg fedratinibo dozės neriebus mažai kaloringas (iš viso 162 kalorijos: 6 % iš riebalų, 78 % iš angliavandenių ir 16 % iš baltymų) arba riebus kaloringas (iš viso 815 kalorijos: 52 % iš riebalų, 33 % iš angliavandenių ir 15 % iš baltymų) maistas padidino AUC_{inf} iki 24 %, o $C_{\max}$ – iki 14 %. Taigi, fedratinibo galima vartoti tiek su maistu, tiek be jo, kadangi vartojant su maistu nepastebėta jokio kliniškai reikšmingo poveikio fedratinibo farmakokinetikai. Vartojant su riebiu maistu gali sumažėti pykinimo ir vėmimo dažnumas, todėl fedratinibo rekomenduojama vartoti su maistu.

Pasiskirstymas

Mielofibroze sergančių pacientų, vartojančių 400 mg dozę per parą, vidutinis tariamasis fedratinibo pasiskirstymo tūris yra 1 770 l ir tai rodo platų pasiskirstymą audiniuose. Fedratinibo jungimasis su žmogaus plazmos baltymais yra maždaug 95 %, daugiausia jungiamasi su α 1-rūgšties glikoproteinu.

Biotransformacija

Fedratinibą *in vitro* metabolizuoja keletas CYP fermentų, o dominuoja CYP3A4. Šiame procese mažiau dalyvauja CYP2C19 ir FMO.

Suvartojus rentgenokonstrastine medžiaga pažymėto fedratinibo jis buvo dominuojantis komponentas (maždaug 80 % plazmos radioaktyvumo) sistemos apytakoje. Nė vienas iš metabolitų neprisideda daugiau kaip 10 % bendros su pirmine medžiaga susijusios ekspozicijos plazmoje.

Eliminacija

Po vienos rentgenokonstrastine medžiaga pažymėtos fedratinibo dozės per burną, eliminacija daugiausia vyko per metabolizmą: maždaug 77 % radioaktyvumo pašalinta su išmatomis ir tik maždaug 5 % – per šlapimą. Nepakitusi pirminė medžiaga buvo didžiausias *in excreta* komponentas, fekalijose ir šlapime vidutiniškai sudarantis atitinkamai maždaug 23 % ir 3 % dozės.

Mielofibroze sergančių pacientų fedratinibo farmakokinetikai būdinga dvifazė dispozicija, kurios efektyvioji pusėjimo trukmė yra 41 valanda, galutinė pusėjimo trukmė – maždaug 114 valandų, o tariamasis klirensas (CL/F) (%CV) – 13 l/val. (51 %).

Specialios populiacijos

Amžius, kūno masė, lytis ir rasė

Atliekant populiacijos farmakokinetikos analizę pagal kauptinius 452 pacientų duomenis, nebuvo pastebta jokio kliniškai reikšmingo poveikio fedratinibo farmakokinetikai dėl amžiaus (analizuoti 170 pacientų, kurių amžius 65–74 metai, 54 pacientų, kurių amžius 75–84 metai, ir 4 pacientų, kurių amžius > 85 metų duomenys), kūno masės (nuo 40 kg iki 135 kg), lyties (analizuoti 249 vyrų ir 203 moterų duomenys) ir rasės (analizuoti 399 baltųjų, 7 juodųjų, 44 azijiečių ir 2 kitų rasių atstovų duomenys).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Po vienos 300 mg fedratinibo dozės vidutinį inkstų funkcijos sutrikimą turinčių pacientų (CL_{cr} nuo 30 ml/min. iki 59 ml/min. pagal C-G) fedratinibo AUC_{inf} padidėjo 1,5 karto, sunkų inkstų funkcijos sutrikimą turinčių pacientų (CL_{cr} nuo 15 ml/min. iki 29 ml/min. pagal C-G) – 1,9 karto, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali (CL_{cr} yra ≥ 90 ml/min. pagal C-G).

Atliekant populiacijos farmakokinetikos analizę pagal kaupinius 452 pacientų duomenis, nebuvo pastebta jokio kliniškai reikšmingo poveikio fedratinibo farmakokinetikai dėl lengvo inkstų funkcijos sutrikimo (apibrėžiamo kaip $60 \leq \text{CLcr} < 90 \text{ ml/min.}$).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Vienos fedratinibo geriamosios dozės saugumas ir farmakokinetika buvo įvertinti su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija normali arba yra lengvas arba vidutinio sunkumo jos sutrikimas (Child-Pugh A, B klasė), skiriant 300 mg, ir su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija normali arba kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh C klasė), skiriant 200 mg. Nebuvo pastebėta jokio kliniškai reikšmingo poveikio fedratinibo farmakokinetikai dėl lengvo, vidutinio sunkumo arba sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo, palyginti su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija buvo normali (žr. 4.2 skyrių).

Atliekant populiacijos farmakokinetikos analizę pagal kaupinius 452 pacientų duomenis, nebuvo pastebta jokio kliniškai reikšmingo poveikio fedratinibo farmakokinetikai dėl lengvo kepenų funkcijos sutrikimo (apibrėžiamo kaip bendrasis bilirubinas $\leq \text{VNR}$ ir $\text{AST} > \text{VNR}$ arba bendrasis bilirubinas nuo 1 iki 1,5 VNR ir bet koks AST padidėjimas; $n = 115$) arba vidutinio kepenų veiklos sutrikimo (apibrėžiamo kaip bendrasis bilirubinas $> 1,5$ iki 3 VNR ir bet koks AST padidėjimas; $n = 17$).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Fedratinibas buvo įvertintas saugumo farmakologijos, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai tyrimuose bei kancerogeniškumo tyrime. Fedratinibas nebuvo genotoksiškas ir kancerogeniškas pagal 6 mėnesių Tg.rasH2 transgeninį pelių modelį. Ikiklinikiniai tyrimai parodė, kad, esant kliniškai reikšmingoms dozėms, fedratinibas neslopina tiarino transportavimo virškinimo trakte arba smegenyse (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Iki 9 mėnesių trukmės kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose su pelėmis, žiurkėmis ir šunimis pagrindinis stebėtas toksinis poveikis buvo kaulų čiulpų hipoplazija; tulžies latakų hipertrofija, nekrozė ir proliferacija; limfoidinė atrofija / sumažėjimas; inkstų kanalėlių degeneracija / nekrozė; virškinimo trakto uždegimas; skeleto ir širdies raumenų degeneracija / nekrozė; plaučių histiocitinė infiltracija; ir imuniteto slopinimo požymiai, įskaitant pneumoniją ir (arba) abscesus. Didžiausia ekspozicija plazmoje, pasiekta kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose, buvo siejama su reikšmingu toksišku poveikiu, įskaitant mirtingumą, ir vartojant rekomenduojamą 400 mg dozę buvo žemesnė už toleruojamą plazmos ekspoziciją pacientams; tai rodo, kad žmonės yra mažiau jautrūs fedratinibo toksiniam poveikiui nei ikiklinikinių tyrimų rūšys. Kliniškai reikšminga ekspozicija toksikologijos tyrimams naudotose rūšyse pasiekta nebuvo, todėl šių tyrimų reikšmė teikiant kliniškai reikšmingus fedratinibo saugumo duomenis yra ribota.

Vaisingumas ir ankstyvasis vaisiaus vystymasis

Fedratinibas neturėjo jokio poveikio žiurkių patinų ir patelių rujanų ciklo parametrams, poravimosi pajėgumui, vaisingumui, vaikingumo dažniui arba dauginimosi parametrams. Esant rekomenduojamai 400 mg dozei per parą, ekspozicija (AUC) buvo maždaug 0,10–0,13 klinikinės ekspozicijos. Kartotinių dozių toksiškumo tyrime, esant žmogaus klinikinę ekspoziciją maždaug atitinkančiai ekspozicijai, fedratinibas sukėlė aspermiją, oligospermiją ir sėklos kanalėlių degeneraciją šunų patinams (žr. 4.6 skyrių).

Embriono ir vaisiaus vystymasis

Vaikingoms žiurkėms per organogenezę (6–17 gestacijos dienomis) duotas fedratinibas buvo siejamas su kenksmingu poveikiu embrionui ir vaisiui, įskaitant po implantacijos prarandamą vaisių, mažesnę vaisiaus kūno masę ir skeleto deformacijas. Šis poveikiai žiurkėms atsirado esant maždaug 0,1 klinikinės ekspozicijos, kurią sukelia žmogui rekomenduojama 400 mg dozė per parą. Esant didžiausiai tirtai dozei (ekspozicija siekė maždaug 0,08 klinikinės ekspozicijos, kurią sukelia žmogui rekomenduojama paros dozė) triušiams fedratinibas nesukėlė toksinio poveikio vystymuisi.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Silicifikuota mikrokristalinė celiuliozė (sudėtyje yra mikrokristalinės celiuliozės (E460) ir bevandenio koloidinio silicio dioksido (E551)
Natrio stearilfumaratas

Kapsulės apvalkalas

Želatina (E441)
Titano dioksidas (E171)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

Spausdinimo rašalas

Šelakas (E904)
Titano dioksidas (E171)
Propilenglikolis (E1520)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno dangteliu ir indukcinio sandarikliu.

Kiekviename buteliuke yra 120 kietųjų kapsulių. Buteliukas įdėtas į kartono dėžutę.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia grąžinti vaistininkui saugiai pašalinti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/20/1514/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2021 vasario 8 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJOS IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJOS IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo „Preparato charakteristikų santraukos“ 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Inrebic 100 mg kietosios kapsulės
fedratinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra fedratinibo dihidrochlorido monohidrato, atitinkančio 100 mg fedratinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

120 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Įterpti QR kodą

www.inrebic-eu-pil.com

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/20/1514/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Inrebic

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Inrebic 100 mg kietosios kapsulės
fedratinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra fedratinibo dihidrochlorido monohidrato, atitinkančio 100 mg fedratinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

120 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1514/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Inrebic 100 mg kietosios kapsulės fedratinibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Inrebic ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Inrebic
3. Kaip vartoti Inrebic
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Inrebic
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Inrebic ir kam jis vartojamas

Kas yra Inrebic

Inrebic sudėtyje yra veikliosios medžiagos fedratinibo. Tai yra vaistas, priskiriamas baltymų kinazės inhibitoriams.

Kam vartojamas Inrebic

Inrebic vartojamas gydyti suaugusius pacientus su padidėjusia blužnimi arba simptomais, susijusiais su mielofibroze – reta kraujo vėžio rūšimi.

Kaip veikia Inrebic

Padidėjusi blužnis yra vienas iš mielofibroze požymių. Mielofibroze yra kaulų čiulpų sutrikimas, kuriam esant čiulpai pakeičiami randiniu audiniu. Nenormalūs čiulpai nebegali gaminti pakankamai normalių kraujo ląstelių ir todėl blužnis gerokai padidėja. Blokuodamas tam tikrų fermentų (vadinamų Janus kinazėmis) veikimą, Inrebic gali sumažinti mielofibroze sergančių pacientų blužnies dydį ir palengvinti tokius simptomus kaip karščiavimas, naktinis prakaitavimas, kaulų skausmas ir svorio netekimas.

2. Kas žinotina prieš vartojant Inrebic

Inrebic vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija fedratinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje),
- jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš pradėdami vartoti Inrebic ir gydymo metu, jeigu Jums pasireiškė kokie nors iš šių požymių arba simptomų:

smegenis veikianti būklė, vadinama encefalopatija, įskaitant Wernicke encefalopatiją

- sumišimas, atminties netekimas arba sunkumas mąstyti; pusiausvyros netekimas arba sunkumas vaikščioti;
- akių sutrikimai, tokie kaip savaiminiai akių judesiai, dvejinimasis akyse, neryškus matymas ir apakimas).

Tai gali būti požymiai smegenų būklės, vadinamos encefalopatija, įskaitant Wernicke encefalopatiją, kuri gali sukelti mirtį.

Jeigu pasireiškė koks nors iš šių požymių arba simptomų, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jeigu gydymo metu:

- jaučiatės labai pavargę, trūksta oro, išblyškusi oda arba greitas širdies plakimas – tai gali būti mažo raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus požymiai;
- Jums yra neįprastas kraujavimas arba kraujosruva po oda, ilgesnis nei įprasta kraujavimas paėmus kraujo arba dantenų kraujavimas – tai gali būti mažo trombocitų skaičiaus požymiai;
- Jums yra dažnos arba pasikartojančios infekcijos, kurios gali būti mažo baltųjų kraujo ląstelių kiekio požymis;
- Jums pasireiškia pykinimas, vėmimas arba viduriavimas;
- turite arba kada nors turėjote inkstų negalavimų;
- turite arba kada nors turėjote kepenų negalavimų;
- turite arba kada nors turėjote kasos negalavimų.

Reumatoidinį artritą gydant kitu panašaus tipo vaistu, nustatyti širdies sutrikimai, kraujo krešuliai ir vėžys. Prieš pradėdami gydymą arba gydymo metu pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jeigu:

- Jums yra daugiau kaip 65 metai. 65 metų ir vyresniems pacientams gali būti padidėjusi širdies sutrikimų, įskaitant širdies priepuolį ir kai kurių tipų vėžį, rizika;
- Jums yra arba anksčiau buvo širdies sutrikimų;
- sergate arba sirgote vėžiu;
- rūkote arba anksčiau rūkėte;
- Jums anksčiau yra buvę kraujo krešulių kojų venose (giliųjų venų trombozė) arba plaučių venose (plaučių embolija);
- Jums staiga pasireiškia dusulys arba pasunkėjęs kvėpavimas, krūtinės skausmas arba viršutinės nugaros dalies skausmas, kojos ar rankos patinimas, kojos skausmas arba kojos ar rankos jautrumas, paraudimas arba pakitusi spalva, nes tai gali būti kraujo krešulių venose požymiai;
- pastebite naujų odos darinių arba esamų darinių pakitimų. Gydytojas gali rekomenduoti reguliariai atlikti odos tyrimus, kol vartosite Inrebic.

Gydytojas su Jumis aptars, ar Inrebic Jums tinka.

Kraujo tyrimai

Prieš gydymą ir jo metu Jums bus atliekami kraujo tyrimai, skirti kraujo ląstelių skaičiui (raudonosioms kraujo ląstelėms, baltosioms kraujo ląstelėms ir trombocitams) ir kepenų bei kasos funkcijai patikrinti.

Prieš pradėdami gydymą Jums bus atliekamas kraujo tyrimas, skirtas vitamino B1 koncentracijai patikrinti. Gydymo metu gydytojas taip pat nurodys Jums vartoti 100 mg per parą vitamino B1 papildų dozę. Gydytojas taip pat gali paprašyti atlikti papildomų kraujo tyrimų vitamino B1 koncentracijai patikrinti gydymo metu.

Remiantis kraujo tyrimų rezultatais gydytojas gali pakoreguoti dozę arba nutraukti gydymą.

Vaikams ir paaugliams

Inrebic negalima vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų, nes šis vaistas šiai amžiaus grupei nebuvo tirtas.

Kiti vaistai ir Inrebic

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai yra dėl to, kad Inrebic gali paveikti kitų vaistų veikimą. Taip pat kiti vaistai gali paveikti Inrebic veikimą.

Šie vaistai gali didinti Inrebic šalutinio poveikio riziką:

- ketokonazolas, flukonazolas (vartojami grybelinėms infekcijoms gydyti);
- fluvoksaminas (vartojamas depresijai gydyti);
- ritonaviras (vartojamas ŽIV infekcijai / AIDS gydyti).

Šie vaistai gali sumažinti Inrebic veiksmingumą:

- rifampicinas (vartojamas tuberkuliozei (TB) ir tam tikroms kitoms infekcijoms gydyti);
- fenitoinas (vartojamas epilepsijai gydyti ir traukuliams arba konvulsijoms valdyti);
- efavirencas (vartojamas ŽIV infekcijai / AIDS gydyti).

Inrebic gali veikti kitus vaistus:

- midazolamą (vartojamą miego sutrikimams gydyti arba nerimui sumažinti);
- omeprazolą (vartojamą nuo skrandžio sutrikimų);
- metoprololį (vartojamą krūtinės anginai arba aukštam kraujospūdžiui gydyti);
- metforminą (vartojamą cukraus kiekį kraujyje mažinti);
- taip pat simvastatiną, S-mefenitoiną ir dekstrometorfaną.

Gydytojas nuspręs, ar reikia pakeisti dozę.

Be to, pasakykite gydytojui, jeigu Jums neseniai atlikta operacija arba numatyta operacija ar procedūra, nes Inrebic gali sąveikauti su tam tikrais raminamaisiais vaistais.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nevartokite Inrebic nėštumo metu. Jeigu galite pastoti, vartodama šias kapsules turite naudotis veiksminga kontracepcija ir vengti nėštumo bent vieną mėnesį po paskutinės dozės.

Nežindykite vartodama Inrebic ir bent vieną mėnesį po paskutinės dozės, nes nežinoma, ar šio vaisto patenka į krūties pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jeigu jaučiate galvos svaigimą, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, kol šis šalutinis poveikis nepraeis.

Inrebic sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Inrebic

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra 400 mg (keturios 100 mg kapsulės) geriamoji dozė per parą.

Kraujo tyrimai Jums bus atlikti prieš vartojant šio vaisto ir jo vartojant, kad būtų stebima pažanga. Gydytojas taip pat nurodys Jums vartoti 100 mg per parą vitamino B1 papildų dozę (žr. 2 skyrių „Kraujo tyrimai“).

Jeigu vartodami Inrebic patiriate tam tikrą šalutinį poveikį (žr. 4 skyrių), gydytojas gali sumažinti Jūsų dozę arba pristabdyti ar nutraukti gydymą.

Kapsulių vartojimas

- Nurykite kapsules visas, geriausia užgerdami vandeniu.
- Kapsulių neatidarykite, nelaužykite ir nekramtykite.
- Kapsules galima vartoti su maistu arba be jo, tačiau geriausia jas vartoti su maistu, kad mažiau pykintų (norėtusi vėmti).

Inrebic turite vartoti tol, kol tai daryti nurodo gydytojas. Tai yra ilgalaikis gydymas.

Ką daryti pavartojus per didelę Inrebic dozę

Jeigu atsitiktinai suvartojate per daug Inrebic kapsulių arba didesnę dozę nei turėtumėte, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Pamiršus pavartoti Inrebic

Jeigu praleidžiate kapsulės vartojimą arba ją išvemiame, paleiskite tą dozę ir kitą dozę suvartokite kitą dieną, įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą arba išvemtą kapsulę.

Nustojus vartoti Inrebic

Nenustokite vartoti Inrebic, nebent tai nurodytų gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebite kurį nors iš šių simptomų, kurie gali būti sunkios smegenų būklės, vadinamos encefalopatija (įskaitant Wernicke encefalopatiją), požymis:

- sumišimas, atminties netekimas arba mąstymo sunkumas;
- pusiausvyros netekimas arba sunkumas vaikščioti;
- akių sutrikimai, tokie kaip dvejinimasis akyse, neryškus matymas ir (arba) apakimas arba savaiminiai akių judesiai.

Jeigu pasireiškė bet koks kitas šalutinis poveikis, pasakykite apie tai savo gydytojui. Tai gali būti:

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Mažas raudonųjų kraujo ląstelių kiekis, kuris gali sukelti nuovargį, dusulį, odos pablyškimą arba spartų širdies plakimą (*anemija*).
- Sumažėjęs kraujo trombocitų kiekis, dėl kurio gali lengvai atsirasti kraujavimas ar kraujosruvos (*trombocitopenija*).
- Baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (*neutropenija*), kartais su karščiavimu. Mažas baltųjų kraujo ląstelių skaičius gali sumažinti Jūsų gebėjimą kovoti su infekcijomis.
- Šleikštulys (*pykinimas*) arba vėmimas.
- Viduriavimas.
- Vidurių užkietėjimas.
- Kraujavimas.
- Šlapimo takų infekcija.
- Galvos skausmas.

- Raumenų spazmai.
- Nuovargis arba silpnumas (*astenija*).
- Kraujo tyrimų rezultatų pokyčiai (*padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas, padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas, padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje, padidėjęs amilazės ir lipazės aktyvumas*). Tai gali būti kepenų, inkstų arba kasos negalavimų požymiai.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Galvos svaigimas.
- Kraujospūdžio padidėjimas (*hipertenzija*).
- Nevirškinimas (*dispepsija*).
- Kaulų skausmas.
- Galūnių, plaštakų ir pėdų skausmas (*galūnių skausmas*).
- Svorio padidėjimas.
- Skausmas šlapinantis.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Inrebic

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės ir buteliuko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Buteliuką laikyti sandariu, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Inrebic sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra fedratinibas. Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 100 mg fedratinibo dihidrochlorido monohidrato, kuris atitinka 100 mg fedratinibo.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - Kapsulėje yra silicifikuotos mikrokristalinės celiuliozės (sudėtyje yra mikrokristalinės celiuliozės (E460) ir bevandenio koloidinio silicio dioksido (E551)) ir natrio stearilfumarato (žr. 2 skyrių „Inrebic sudėtyje yra natrio“).
 - Kapsulės apvalkale yra želatinos (E441), titano dioksido (E171) ir raudonojo geležies oksido (E172).
 - Balti spausdinimo dažai sudaryti iš šelako (E904), titano dioksido (E171) ir propilenglikolio (E1520).

Inrebic išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Inrebic yra 21,4–22,0 mm rausvai rudos kapsulės, ant dangtelio baltu rašalu išspausdinta „FEDR“, o ant korpuso – „100 mg“.
- Kapsulės yra sudėtos į didelio tankio polietileno (DTPE) buteliuką su sandarikliu ir vaikų sunkiai atidaromu polipropileno dangteliu. Kiekviename buteliuke yra po 120 kapsulių, buteliukas įdėtas į kartono dėžutę.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Išsami informacija apie šį vaistą taip pat pateikiama išmaniuoju telefonu nuskaičius ant išorinės pakuotės esantį QR kodą. Ta pati informacija pateikiama šiuo URL adresu: www.inrebic-eu-pil.com.