

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inrebic 100 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur fedratiniba dihidrohlorīda monohidrātu, kas atbilst 100 mg fedratiniba (*fedratinib*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietās kapsulas.

Sarkanbrūnas, necaurspīdīgas kapsulas, 21,4-22,0 mm (0. izmēra), apdruka “FEDR” uz vāciņa un “100 mg” uz korpusa ar baltu tinti.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Inrebic ir indicēts ar slimību saistītas splenomegālijas vai simptomu ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar primāru mielofibrozi, mielofibrozi pēc īstās policitēmijas (*polycythaemia vera*) vai mielofibrozi pēc esenciālas (hemorāģiskas) trombocitēmijas, kuri iepriekš nav ārstēti ar Janus kināzes (JAK) inhibitoru vai ir ārstēti ar ruksolitinību.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Inrebic ir jāuzsāk un jāuzrauga ārstiem, kuriem ir pieredze pretvēža zāļu lietošanā.

Devas

Pacientiem, kuri saņem terapiju ar ruksolitinību, pirms Inrebic lietošanas ir pakāpeniski jāsamazina ruksolitiniba deva un tā lietošana jāpārtrauc saskaņā ar ruksolitiniba zāļu aprakstu.

Pirms sākt ārstēšanu ar Inrebic, terapijas laikā periodiski un atbilstoši klīniskām indikācijām ir jānosaka sākotnējais tiamīna (B1 vitamīna) līmenis, pilna asins aina, aknu funkciju izmeklējumu panelis, amilāzes/lipāzes līmenis, urīnvielas līmenis asinīs un kreatinīna līmenis. Pacientiem ar tiamīna deficītu nedrīkst sākt ārstēšanu ar Inrebic, kamēr tiamīna līmenis nav koriģēts (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ārstēšanu ar Inrebic nav ieteicams sākt pacientiem ar sākotnējo trombocītu skaitu $< 50 \times 10^9/l$ un absolūto neitrofilo leukocītu skaitu $< 1,0 \times 10^9/l$.

Pirmajās 8 ārstēšanas nedēļās ieteicama profilaktiska pretvemšanas līdzekļu lietošana saskaņā ar vietējo praksi, bet turpmāk tie jālieto atbilstoši klīniskām indikācijām (skatīt 4.4. apakšpunktu). Inrebic lietošana kopā ar treknu maltīti var samazināt sliktas dūšas un vemšanas rašanos.

Inrebic ieteicamā deva ir 400 mg vienu reizi dienā.

Ārstēšanu var turpināt, kamēr vien pacientam ir klīnisks ieguvums. Hematoloģiskas un nehematoloģiskas toksicitātes gadījumā jāapsver devas pielāgošana (1. tabula). Inrebic lietošana jāpārtrauc pacientiem ar 200 mg dienas devas nepanesamību.

Devas izlaišanas gadījumā nākamā ieplānotā deva jālieto nākamajā dienā. Nedrīkst lietot papildu kapsulas, lai aizvietotu izlaisto devu.

Devas pielāgošana

1. tabulā ir sniegti norādījumi par devas pielāgošanu hematoloģiskas toksicitātes, nehematoloģiskas toksicitātes un Vernikes encefalopātijas (*Wernicke's encephalopathy*, WE) gadījumā.

Tiamīna līmeņa kontrole

Ja tiamīna līmenis ir zems, pirms ārstēšanas sākšanas un tās laikā ir jāpanāk tā normalizēšanās. Terapijas laikā tiamīna līmenis ir jānosaka periodiski (piemēram, reizi mēnesī pirmos 3 mēnešus, bet turpmāk – ik pēc 3 mēnešiem) un atbilstoši klīniskajām indikācijām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas pielāgošana, lietojot vienlaikus ar stipriem CYP3A4 inhibitoriem

Ja no stipru CYP3A4 inhibitoru vienlaicīgas lietošanas izvairīties nav iespējams, Inrebic deva jāsamazina līdz 200 mg. Rūpīgi jākontrolē (piemēram, vismaz reizi nedēļā) pacientu drošums (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Ja lietošana vienlaikus ar stipru CYP3A4 inhibitoru tiek pārtraukta, pirmajās divās nedēļās pēc CYP3A4 inhibitora lietošanas pārtraukšanas Inrebic deva jāpalielina līdz 300 mg vienu reizi dienā, bet turpmāk atkarībā no panesamības – līdz 400 mg vienu reizi dienā. Devas papildu pielāgošana jāveic pēc vajadzības, pamatojoties uz Inrebic drošuma un efektivitātes kontroli.

Devas atkārtota palielināšana

Ja Inrebic izraisītā nevēlamā blakusparādība, kuras dēļ tā deva tika samazināta, tiek efektīvi kontrolēta un toksiskās izpausmes ir izzudušas vismaz 28 dienas, devas līmeni atkal var paaugstināt līdz sākotnējam, to pakāpeniski palielinot par vienu devas līmeni mēnesī. Devas atkārtota palielināšana nav ieteicama, ja deva tika samazināta 4. pakāpes nehematoloģiskas toksicitātes, ≥ 3 . pakāpes alanīna aminotransferāzes (ALAT), aspartāta aminotransferāzes (ASAT) vai kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanās vai atkārtotas 4. pakāpes hematoloģiskas toksicitātes dēļ.

1. tabula: Devas samazināšana zāļu lietošanas izraisītas hematoloģiskas, nehematoloģiskas toksicitātes un Vernikes encefalopātijas gadījumā

Hematoloģiskā toksicitāte	Devas samazināšana
3. pakāpes trombocitopēnija ar aktīvu asiņošanu (trombocītu skaits < 50 x 10 ⁹ /l) vai 4. pakāpes trombocitopēnija (trombocītu skaits < 25 x 10 ⁹ /l)	Inrebic lietošanu pārtrauc līdz brīdim, kad traucējumi ir samazinājušies līdz ≤ 2. pakāpei (trombocītu skaits < 75 x 10 ⁹ /l) vai sākumstāvoklim. Lietošanu atsāk ar dienas devu, kas ir par 100 mg mazāka nekā pēdējā lietotā deva.
4. pakāpes neutropēnija (absolūtais neitrofilo leikocītu skaits [<i>absolute neutrophil count, ANC</i>] < 0,5 x 10 ⁹ /l)	Inrebic lietošanu pārtrauc līdz brīdim, kad traucējumi ir samazinājušies līdz ≤ 2. pakāpei (<i>ANC</i> < 1,5 x 10 ⁹ /l) vai sākumstāvoklim. Lietošanu atsāk ar dienas devu, kas ir par 100 mg mazāka nekā pēdējā lietotā deva. Pēc ārsta ieskatiem var lietot granulocītu augšanas faktorus (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).
3. un augstākas pakāpes anēmija, indicēta transfūzija (hemoglobīna līmenis < 8,0 g/dl)	Inrebic lietošanu pārtrauc līdz brīdim, kad traucējumi ir samazinājušies līdz ≤ 2. pakāpei (hemoglobīna līmenis < 10,0 g/dl) vai sākumstāvoklim. Lietošanu atsāk ar dienas devu, kas ir par 100 mg mazāka nekā pēdējā lietotā deva.
Atkārtota 4. pakāpes hematoloģiskā toksicitāte	Pēc ārsta ieskatiem Inrebic lietošanu pārtrauc pavisam.

Nehematoloģiskā toksicitāte	Devas samazināšana
<p>≥ 3. pakāpes slikta dūša, vemšana vai caureja, kas 48 stundu laikā nereaģē uz atbalsta pasākumiem</p>	<p>Inrebic lietošanu pārtrauc līdz brīdim, kad traucējumi ir samazinājušies līdz ≤ 1. pakāpei vai sākumstāvoklim. Lietošanu atsāk ar dienas devu, kas ir par 100 mg mazāka nekā pēdējā lietotā deva.</p>
<p>≥ 3. pakāpes ALAT / ASAT (> 5,0 līdz 20,0 x augšējā normas robeža [ANR]) vai bilirubīna (> 3,0 līdz 10,0 x ANR) līmeņa paaugstināšanās</p>	<p>Inrebic lietošanu pārtrauc līdz brīdim, kad traucējumi ir samazinājušies līdz ≤ 1. pakāpei (ASAT / ALAT līmenis > ANR - 3,0 x ANR vai bilirubīna līmenis > ANR - 1,5 x ANR) vai sākumstāvoklim. Lietošanu atsāk ar dienas devu, kas ir par 100 mg mazāka nekā pēdējā lietotā deva.</p> <p>Pēc devas samazināšanas vismaz 3 mēnešus ik pēc 2 nedēļām kontrolē ALAT, ASAT un bilirubīna (kopējā un tiešā) līmeni. Ja līmenis atkārtoti paaugstinās līdz 3. vai augstākai pakāpei, ārstēšana ar Inrebic ir jāpārtrauc.</p>
<p>≥ 3. pakāpes amilāzes/lipāzes (> 2,0 līdz 5,0 x ANR) līmeņa paaugstināšanās</p>	<p>Inrebic lietošanu pārtrauc līdz brīdim, kad traucējumi ir samazinājušies līdz ≤ 1. pakāpei (> ANR — 1,5 x ANR) vai sākumstāvoklim. Lietošanu atsāk ar dienas devu, kas ir par 100 mg mazāka nekā pēdējā lietotā deva.</p> <p>Pēc devas samazināšanas vismaz 3 mēnešus ik pēc 2 nedēļām kontrolē amilāzes/lipāzes līmeni. Ja līmenis atkārtoti paaugstinās līdz 3. vai augstākai pakāpei, ārstēšana ar Inrebic ir jāpārtrauc.</p>
<p>≥ 3. pakāpes cita veida nehematoloģiskā toksicitāte</p>	<p>Inrebic lietošanu pārtrauc līdz brīdim, kad traucējumi ir samazinājušies līdz ≤ 1. pakāpei vai sākumstāvoklim. Lietošanu atsāk ar dienas devu, kas ir par 100 mg mazāka nekā pēdējā lietotā deva.</p>
Tiamīna līmeņa kontrole un Vernikes encefalopātijas ārstēšana	Devas samazināšana
<p>Tiamīna līmenis ir zemāks par normālo diapazonu (no 74 līdz 222 nmol/l)*, bet ir ≥ 30 nmol/l un nav WE pazīmju vai simptomu</p>	<p>Ārstēšanu ar Inrebic uz laiku pārtrauc. Tiamīnu lieto iekšķīgi pa 100 mg dienā līdz brīdim, kad tiamīna līmenis ir normas robežās*. Tiklīdz tiamīna līmenis ir normas robežās*, apsver ārstēšanas ar Inrebic atsākšanu.</p>
<p>Tiamīna līmenis ir < 30 nmol/l un nav WE pazīmju vai simptomu</p>	<p>Ārstēšanu ar Inrebic uz laiku pārtrauc. Tiamīnu ievada parenterāli terapeitiskās devās līdz brīdim, kad tiamīna līmenis ir normas robežās*. Tiklīdz tiamīna līmenis ir normas robežās*, apsver ārstēšanas ar Inrebic atsākšanu.</p>
<p>Ir WE pazīmes vai simptomi neatkarīgi no tiamīna līmeņa</p>	<p>Pārtrauc ārstēšanu ar Inrebic un nekavējoties parenterāli ievada tiamīnu terapeitiskās devās.</p>

* Normāla tiamīna līmeņa diapazons var atšķirties atkarībā no laboratorijā izmantotajām metodēm.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss [*creatinine clearance*, CLcr] ir no 15 ml/min līdz 29 ml/min pēc *Cockcroft-Gault* [C-G]) deva jāsamazina līdz 200 mg. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CLcr no 30 ml/min līdz 89 ml/min pēc C-G) sākumdeva nav īpaši jāpielāgo. Tā kā var palielināties zāļu sistēmiskā iedarbība, pacientiem, kuriem jau pirms terapijas ir vidēji smagi nieru darbības traucējumi, var būt nepieciešama drošuma kontrole vismaz reizi nedēļā un pēc vajadzības jāpielāgo deva, pamatojoties uz nevēlamām blakusparādībām.

Aknu darbības traucējumi

Inrebic farmakokinētika pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav noteikta. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* vai kopējais bilirubīna līmenis > 3 reizes pārsniedz ANR un ir jebkāda ASAT līmeņa paaugstināšanās) no Inrebic lietošanas ir jāizvairās. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem sākumdeva nav īpaši jāpielāgo.

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem (pēc 65 gadu vecuma) deva papildus nav jāpielāgo.

Pediatriskā populācija

Inrebic drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Inrebic paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Kapsulas nedrīkst atvērt, salauzt vai košļāt. Tās jānorij veselas, vēlams kopā ar ūdeni, un tās var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Lietošana kopā ar treknu maltīti var samazināt sliktas dūšas un vemšanas rašanās biežumu, tāpēc to ieteicams lietot kopā ar ēdienu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Encefalopātija, tostarp Vernikes encefalopātija

Inrebic lietojušiem pacientiem novēroti būtiskas un letālas encefalopātijas, tostarp Vernikes encefalopātijas, gadījumi. Vernikes encefalopātija ir kritisks neiroloģisks stāvoklis, ko izraisa tiamīna (B1 vitamīna) deficīts. Vernikes encefalopātijas pazīmes un simptomi var ietvert ataksiju, psihiskā stāvokļa pārmaiņas un oftalmoplēģiju (piemēram, nistagmu, diplopiju). Ja pacientam ir radušās jebkādas psihiskā stāvokļa pārmaiņas, apjukums vai atmiņas traucējumi, jāapsver encefalopātijas, tostarp Vernikes encefalopātijas, iespēja un pacientam jāveic pilnīga izmeklēšana, tostarp neiroloģiska izmeklēšana, tiamīna līmeņa noteikšana un attēldiagnostiski izmeklējumi (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Pirms Inrebic terapijas, periodiski ārstēšanas laikā (piemēram, reizi mēnesī pirmos 3 mēnešus, bet turpmāk – ik pēc 3 mēnešiem) un atbilstoši klīniskām indikācijām pacientam jānosaka tiamīna līmenis un barojuma statuss. Inrebic terapiju nedrīkst sākt pacientiem ar tiamīna deficītu. Ja tiamīna līmenis ir zems, pirms ārstēšanas sākšanas un ārstēšanas laikā ir jāpanāk tā normalizācija. Ja ir radušās aizdomas par encefalopātiju, Inrebic lietošana nekavējoties jāpārtrauc un jāsāk parenterāla tiamīna ievadīšana,

kamēr tiek izvērtēti visi iespējamie cēloņi. Pacienti ir jākontrolē līdz brīdim, kad simptomi ir izzuduši vai samazinājušies un tiamīna līmenis normalizējies (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Anēmija, trombocitopēnija un neitropēnija

Inrebic lietošana var izraisīt anēmiju, trombocitopēniju un neitropēniju. Pirms terapijas, periodiski tās laikā un atbilstoši klīniskajām indikācijām ir jānosaka pilna asins aina (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu). Pacientiem ar sākotnējo trombocītu skaitu $< 50 \times 10^9/l$ un absolūto neitrofilo leikocītu skaitu $< 1,0 \times 10^9/l$ Inrebic lietošana nav pētīta.

Anēmija

Anēmija parasti rodas terapijas pirmo 3 mēnešu laikā. Pacientiem, kam terapijas sākumā hemoglobīna līmenis ir zemāks par 10,0 g/dl, ir lielāka 3. vai augstākas pakāpes anēmijas rašanās iespēja ārstēšanas laikā, un šie pacienti rūpīgi jānovēro (piemēram, pirmajā mēnesī vienu reizi nedēļā līdz brīdim, kad hemoglobīna līmenis paaugstinājies). Pacientiem, kuriem ir radusies anēmija, var būt nepieciešama asins pārliešana. Pacientiem, kam rodas anēmija, īpaši pacientiem, kuri kļūst atkarīgi no eritrocītu masas pārliešanas, jāapsver devas samazināšana (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Trombocitopēnija

Trombocitopēniju parasti rodas terapijas pirmo 3 mēnešu laikā. Pacientiem, kam terapijas sākumā ir mazs trombocītu skaits ($< 100 \times 10^9/l$), ir lielāka 3. vai augstākas pakāpes trombocitopēnijas rašanās iespēja ārstēšanas laikā, un šie pacienti rūpīgi jānovēro (piemēram, pirmajā mēnesī vienu reizi nedēļā līdz brīdim, kad trombocītu skaits ir palielinājies) (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu). Trombocitopēnija parasti ir atgriezeniska, un parasti to var kontrolēt ar uzturošu terapiju, piemēram, zāļu lietošanas pārtraukšanu uz laiku, devas samazināšanu un/vai trombocītu masas pārliešanu pēc vajadzības. Pacienti jāinformē, ka ar trombocitopēniju ir saistīts paaugstināts asiņošanas risks.

Neitropēnija

Neitropēnija parasti bija atgriezeniska un tika kontrolēta, uz laiku pārtraucot Inrebic lietošanu (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Kuņģa un zarnu trakta notikumi

Slikta dūša, vemšana un caureja ir vienas no biežākajām nevēlamajām blakusparādībām pacientiem, kas ārstēti ar Inrebic. Vairums blakusparādību ir 1. vai 2. pakāpes, un parasti tās rodas terapijas pirmo 2 nedēļu laikā. Inrebic terapijas laikā jāapsver atbilstoša profilaktiska pretvemšanas terapija (piemēram, 5-HT₃ receptora antagonisti). Caureja ātri jāārstē ar pretcaurejas līdzekļiem, tiklīdz sākušies pirmie simptomi. Ja radusies 3. vai augstākas pakāpes slikta dūša, vemšana vai caureja, kas 48 stundu laikā nereaģē uz uzturošu terapiju, Inrebic lietošana jāpārtrauc līdz brīdim, kad traucējumi ir samazinājušies līdz ≤ 1 . pakāpei vai sākumstāvoklim. Zāļu lietošanu atsāk ar dienas devu, kas ir par 100 mg mazāka nekā pēdējā lietotā deva. Pēc vajadzības jākontrolē un jākorrigē tiamīna līmenis (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Toksiska ietekme uz aknām

Inrebic terapijas laikā ir ziņots par ALAT un ASAT līmeņa paaugstināšanos un par vienu aknu mazspējas gadījumu. Pirms terapijas, vismaz reizi mēnesī terapijas pirmo 3 mēnešu laikā, turpmāk periodiski tās laikā un atbilstoši klīniskajām indikācijām jākontrolē pacientu aknu funkcijas. Ja radusies toksicitāte, pacienti jākontrolē vismaz reizi 2 nedēļās līdz brīdim, kad traucējumi ir izzuduši. ALAT un ASAT līmeņa paaugstināšanās pēc devas maiņas vai terapijas pilnīgas pārtraukšanas bija atgriezeniska (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Paaugstināts amilāzes/lipāzes līmenis

Inrebic terapijas laikā ir ziņots par amilāzes un/vai lipāzes līmeņa paaugstināšanos un par vienu pankreatīta gadījumu. Pirms terapijas, vismaz reizi mēnesī terapijas pirmo 3 mēnešu laikā, turpmāk periodiski tās laikā un atbilstoši klīniskajām indikācijām pacientiem jānosaka amilāzes un lipāzes

līmenis. Ja radusies toksicitāte, pacienti jākontrolē vismaz reizi 2 nedēļās līdz brīdim, kad traucējumi ir izzuduši. Ja radusies 3. vai augstākas pakāpes amilāzes un/vai lipāzes līmeņa paaugstināšanās, ieteicams pielāgot devu (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Paaugstināts kreatinīna līmenis

Inrebic terapijas laikā ziņots par kreatinīna līmeņa paaugstināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms terapijas, vismaz reizi mēnesī terapijas pirmo 3 mēnešu laikā, turpmāk periodiski tās laikā un atbilstoši klīniskajām indikācijām pacientiem jānosaka kreatinīna līmenis. Smagu nieru darbības traucējumu gadījumā (CLcr no 15 ml/min līdz 29 ml/min pēc C-G) ieteicams pielāgot devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Mijiedarbība

Inrebic lietošana vienlaikus ar stipriem CYP3A4 inhibitoriem palielina Inrebic sistēmisko iedarbību. Pastiprināta Inrebic iedarbība var paaugstināt nevēlamu blakusparādību risku. Jāapsver stipru CYP3A4 inhibitoru aizstāšana ar citiem līdzekļiem, kas neizraisa stipru CYP3A4 inhibīciju. Ja stipro CYP3A4 inhibitoru nav iespējams aizstāt ar citu līdzekli, tad, lietojot vienlaicīgi ar stipru CYP3A4 inhibitoru (piemēram, ketokonazolu, ritonavīru), Inrebic deva ir jāsamazina. Rūpīgi jākontrolē pacientu drošums (piemēram, vismaz reizi nedēļā) Vienlaicīgai ilgstošai CYP3A4 inhibitora lietošanai var būt vajadzīga rūpīga drošuma uzraudzība un, ja nepieciešams, devas pielāgošana, pamatojoties uz blakusparādībām (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Zāles, kas inhibē gan CYP3A4, gan CYP2C19 (piemēram, flukonazols, fluvoksamīns), vai CYP3A4 un CYP2C19 inhibitoru kombinācija var palielināt Inrebic sistēmisko iedarbību. Tāpēc pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto CYP3A4 un CYP2C19 divkāršos inhibitorus, drošības nolūkā var būt nepieciešama rūpīgāka uzraudzība un, ja nepieciešams, Inrebic deva ir jāmaina atbilstoši blakusparādībām (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Zāles, kas stipri vai mēreni inducē CYP3A4 (piemēram, fenitoīns, rifampicīns, efavirens), var samazināt Inrebic sistēmisko iedarbību, un no to lietošanas Inrebic terapijas laikā ir jāizvairās (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ja Inrebic jālieto vienlaikus ar CYP3A4 substrātu (piemēram, midazolāmu, simvastatīnu), CYP2C19 substrātu (piemēram, omeprazolu, S-mefenitoīnu) vai CYP2D6 substrātu (piemēram, metoprololu, dekstrometorfānu), vienlaicīgi lietoto zāļu deva pēc vajadzības jāpielāgo, stingri kontrolējot drošumu un efektivitāti (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ja Inrebic jālieto vienlaikus ar līdzekļiem, kas izdalās caur nierēm ar organisko katjonu transportproteīna (OCT) 2 un vairāku zāļu un toksīnu ekstrūzijas (MATE) transportproteīna 1/2 K (piemēram, metformīns) starpniecību, jāievēro piesardzība un, ja nepieciešams, jāpielāgo deva (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Asinsrades augšanas faktoru lietošana vienlaikus ar Inrebic nav pētīta. Šo zāļu vienlaicīgas lietošanas drošums un efektivitāte nav zināma (skatīt 4.5. un 4.2. apakšpunktu).

Būtiski nevēlami kardiovaskulāri notikumi (MACE)

Plašā randomizētā, aktīvi kontrolētā pētījumā par tofacitinibu (citu JAK inhibitoru) reimatoīdā artrīta pacientiem vecumā no 50 gadiem ar vismaz vienu papildu kardiovaskulāro riska faktoru tika konstatēts lielāks būtisku nevēlamu kardiovaskulāru notikumu (*major adverse cardiac events*, MACE) risks, kas definēts kā kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts (MI) un neletāls insults, kas tika novērots, lietojot tofacitinibu, salīdzinot ar TNF inhibitoriem.

Ir ziņots par MACE gadījumiem pacientiem, kuri saņēma Inrebic. Pirms Inrebic terapijas uzsākšanas vai turpināšanas katram pacientam jāapsver ieguvumi un riski, jo īpaši pacientiem, kuri ir 65 gadus

veci un vecāki, pacientiem, kuri pašlaik smēķē vai ilgstoši ir bijuši smēķētāji, un pacientiem ar aterosklerotisku sirds un asinsvadu slimību anamnēzē vai citiem sirds un asinsvadu riska faktoriem.

Tromboze

Plašā randomizētā, aktīvi kontrolētā pētījumā par tofacitinibu (citu JAK inhibitoru) reimatoīdā artrīta pacientiem vecumā no 50 gadiem ar vismaz vienu papildu kardiovaskulāro riska faktoru, no devas atkarīgs venozo trombembolisko notikumu (*venous thromboembolic events*, VTE), tostarp dziļo vēnu trombozes (DVT) biežums un plaušu embolija (PE) biežāk tika novērota, lietojot tofacitinibu, salīdzinot ar TNF inhibitoriem.

Ir ziņots par dziļo vēnu trombozes (DVT) un plaušu embolijas (PE) gadījumiem pacientiem, kuri saņēma Inrebic. Pirms Inrebic terapijas uzsākšanas vai turpināšanas katram pacientam jāapsver ieguvumi un riski, īpaši pacientiem ar kardiovaskulāriem faktoriem (skatīt arī 4.4. apakšpunktu “Būtiski nevēlami kardiovaskulāri notikumi (MACE)”).

Inrebic jālieto piesardzīgi pacientiem ar zināmiem VTE riska faktoriem, kas nav kardiovaskulāri vai ļaundabīgu audzēju riska faktori. VTE riska faktori, kas nav kardiovaskulāri vai ļaundabīgu audzēju riska faktori, ir VTE anamnēzē, pacienti, kuriem veikta liela operācija, imobilizācija, kombinēto hormonālo kontracepcijas līdzekļu vai hormonu aizstājterapijas lietošana un iedzimti koagulācijas traucējumi.

Inrebic terapijas laikā pacienti periodiski jānovērtē, lai izvērtētu VTE riska izmaiņas.

Nekavējoties jānovērtē pacienti ar VTE pazīmēm un simptomiem un jāpārtrauc Inrebic lietošana pacientiem, kuriem ir aizdomas par VTE, neatkarīgi no devas.

Sekundāri ļaundabīgi audzēji

Plašā randomizētā, aktīvi kontrolētā pētījumā par tofacitinibu (citu JAK inhibitoru) reimatoīdā artrīta pacientiem vecumā no 50 gadiem ar vismaz vienu papildu kardiovaskulāro riska faktoru, lielāks ļaundabīgo audzēju, īpaši plaušu vēža, limfomas un nemelanomas ādas vēža (*non-melanoma skin cancer*, NMSC) risks tika novērots, lietojot tofacitinibu, salīdzinot ar TNF inhibitoriem.

Ir ziņots par limfomu un citiem ļaundabīgiem audzējiem pacientiem, kuri saņēma JAK inhibitorus, tostarp Inrebic. Pirms Inrebic terapijas uzsākšanas vai turpināšanas katram pacientam jāapsver ieguvumi un riski, jo īpaši pacientiem, kuri ir 65 gadus veci un vecāki, un pacientiem, kuri smēķē vai ilgstoši bijuši smēķētāji.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Pieredze par lietošanu vecuma grupā no 75 gadiem ir ierobežota. Klīniskajos pētījumos 13,8 % (28/203) pacientu, kas tika ārstēti ar Inrebic, bija no 75 gadu vecuma, un viņiem biežāk novēroja blakusparādības, kuru dēļ terapija bija jāpārtrauc pavisam.

Palīgvielas

Inrebic kapsulas satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz fedratinibu

In vitro fedratinibu metabolizē vairāki CYP enzīmi, taču galvenokārt CYP3A4 un mazākā pakāpē – CYP2C19, kā arī flavīnu saturošās monooksigenāzes (FMO).

Stipri un mēreni CYP3A4 inhibitori

Ketokonazola (stipra CYP3A4 inhibitora: pa 200 mg divreiz dienā) vienlaikus lietošana kopā ar vienu fedratiniba devu (300 mg) palielināja fedratiniba laukumu zem plazmas koncentrācijas-laika līknes no sākumpunkta līdz bezgalībai (AUC_{inf}) aptuveni 3 reizes (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Balstoties uz fizioloģiski pamatotām farmakokinētikas (*physiologically based pharmacokinetic*, PBPK) simulācijām, paredzams, ka vienlaicīga mērenu CYP3A4 inhibitoru, eritromicīna (500 mg trīsreiz dienā) vai diltiazēma (120 mg divreiz dienā), lietošana ar fedratinibu 400 mg vienreiz dienā palielinās fedratiniba AUC līdzsvara stāvoklī 1,1 reizi. Nav izslēgtas blakusparādības, ilgstoši vienlaicīgi lietojot mērenu CYP3A4 inhibitoru.

Vienlaicīga CYP3A4 un CYP2C19 inhibīcija

Flukonazola vienlaicīga lietošana (CYP3A4 un CYP2C19 divkāršais inhibitors, 200 mg vienu reizi dienā) kopā ar fedratiniba vienu devu (100 mg) paaugstināja fedratiniba AUC_{inf} 1,7 reizes.

Balstoties uz PBPK simulācijām, paredzams, ka vienlaicīga flukonazola lietošana (200 mg vienu reizi dienā) ar fedratinibu 400 mg vienu reizi dienā paaugstinās fedratiniba AUC līdzsvara stāvoklī 1,5 reizes.

Fedratiniba iedarbības iespējamās palielināšanās dēļ pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto CYP3A4 un CYP2C19 divkāršos inhibitorus, drošības nolūkā var būt nepieciešama rūpīgāka uzraudzība un, ja nepieciešams, Inrebic deva jāmaina atbilstoši blakusparādībām (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Stipri un mēreni CYP3A4 inducētāji

Rifampicīna (stiprs CYP3A4 inducētājs: 600 mg vienu reizi dienā) vai efavirenza (mērens CYP3A4 inducētājs: 600 mg vienu reizi dienā) vienlaikus lietošana kopā ar vienu fedratiniba devu (500 mg) izraisīja fedratiniba AUC_{inf} samazināšanos par attiecīgi aptuveni 80 % un 50 %.

Protonu sūkņa inhibitori

Pantoprazola (protonu sūkņa inhibitora: 40 mg dienā) vienlaikus lietošana kopā ar vienu fedratiniba devu (500 mg) izraisīja klīniski nenozīmīgu AUC_{inf} līmeņa paaugstināšanos (1,5 reizes). Tādēļ nav gaidāms, ka kuņģa pH līmeņa paaugstināšanās klīniski būtiski ietekmēs fedratiniba sistēmisko iedarbību, un, fedratinibu lietojot vienlaicīgi ar līdzekļiem, kas paaugstina kuņģa pH līmeni, deva nav jāpielāgo.

Citu zāļu ietekme uz fedratinibu

Ietekme uz enzīmu CYP3A4, CYP2C19 vai CYP2D6 substrātiem

Fedratiniba lietošana vienlaicīgi ar CYP3A4 substrātu midazolāmu (2 mg), CYP2C19 substrātu omeprazolu (20 mg) un CYP2D6 substrātu metoprololu (100 mg) izraisīja midazolāma, omeprazola un metoprolola AUC_{inf} palielināšanos attiecīgi 3,8, 2,8 un 1,8 reizes, bet maksimālās koncentrācijas (C_{max}) palielināšanos – attiecīgi 1,8, 1,1 un 1,6 reizes. Tādēļ pēc vajadzības jāpielāgo tādu zāļu deva, kas ir CYP3A4, CYP2C19 vai CYP2D6 substrāti, stingri kontrolējot drošumu un efektivitāti.

Ietekme uz transportproteīniem

In vitro pētījumos fedratinibs inhibē P-glikoproteīnu (P-gp), krūts vēža rezistences proteīnu (*breast cancer resistance protein* BCRP), MATE1, MATE2-K, organisko anjonu transportējošo polipeptīdu (OATP)1B1, OATP1B3 un OCT2. Fedratiniba vienreizējas devas (600 mg) lietošana vienlaikus ar vienreizēju digoksīna (P-gp substrāts: 0,25 mg), rosuvastatīna (OATP1B1/1B3 un BCRP substrāts: 10 mg) un metformīna (OCT2 un MATE1/2-K substrāts: 1000 mg) devu klīniski nozīmīgi neietekmēja digoksīna, rosuvastatīna un metformīna AUC_{inf} . Metformīna nieru klīrenss fedratiniba klātbūtnē samazinājās par 36%. Metformīna glikozes līmeni pazeminošā farmakodinamiskā iedarbība fedratiniba klātbūtnē samazinās, glikozes AUC_{0-3h} ir par 17% lielāks. Lietojot līdzekļus, kas izdalās caur nierēm ar OCT2 un MATE1/2-K starpniecību, jāievēro piesardzība un, ja nepieciešams, jāpielāgo devas.

Asinsrades augšanas faktori

Vienlaicīga asinsrades augšanas faktoru un fedratinība lietošana nav pētīta. Nav zināms, vai JAK inhibīcija ar fedratinību samazina asinsrades augšanas faktoru efektivitāti un vai asinsrades augšanas faktori ietekmē fedratinība efektivitāti (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes, kurām var iestāties grūtniecība / kontracepcija sievietēm

Sievietes, kurām var iestāties grūtniecība, jāinformē, ka Inrebic lietošanas laikā ir jāizvairās no grūtniecības iestāšanās, un jālieto efektīva kontracepcijas metode Inrebic lietošanas laikā un vismaz 1 mēnesi pēc tā pēdējās devas.

Grūtniecība

Dati par Inrebic lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu); sistēmiskā iedarbība šajos pētījumos bija mazāka nekā sistēmiskā iedarbība uz cilvēkiem, lietojot ieteicamo devu. Pamatojoties uz darbības mehānismu, Inrebic var izraisīt kaitējumu auglim. Inrebic pieder pie JAK inhibitoru zāļu grupas, kas, kā ir pierādīts, klīniski nozīmīgas sistēmiskās iedarbības gadījumā grūsnām žurkām un trušiem izraisa embriju un augļu bojāeju un teratogenitāti. Inrebic lietošana grūtniecības laikā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, terapijas laikā un vismaz 1 mēnesi pēc pēdējās devas jālieto efektīva kontracepcijas metode. Ja Inrebic tiek lietots grūtniecības laikā vai šo zāļu lietošanas laikā pacientei iestājas grūtniecība, paciente jākonsultē par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai fedratinībs / tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajam/zīdaiņiem, kas baroti ar krūti.

Inrebic terapijas laikā un vismaz 1 mēnesi pēc pēdējās Inrebic devas sievietes nedrīkst barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Dati par fedratinība ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Dati par ietekmi uz dzīvnieku fertilitāti, šīs zāles lietojot klīniski nozīmīgas sistēmiskās iedarbības līmenī, nav pieejami (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Inrebic nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientiem, kuriem rodas reibonis pēc Inrebic lietošanas, jāatturas no transportlīdzekļa vadīšanas un mehānismu apkalpošanas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Kopējā Inrebic drošuma informācija iegūta par 608 pacientiem, kuri 1., 2. un 3. fāzes klīniskajos pētījumos pastāvīgi lietoja Inrebic devas.

Primāra vai sekundāra mielofibroze (JAKARTA, JAKARTA2, ARD11936)

Klīniskajos pētījumos par pacientiem ar primāru mielofibrozi (MF), mielofibrozi pēc īstās policitēmijas (*post polycythaemia vera myelofibrosis*, post-PV MF) vai mielofibrozi pēc esenciālas

trombocitēmijas (*post essential thrombocythemia myelofibrosis*, post-ET MF), kas saņēma terapiju ar Inrebic 400 mg devu (N=203), tostarp pacientiem, kas iepriekš bija lietojuši ruksolitinibu (N=97; JAKARTA2), Inrebic iedarbības ilguma mediāna bija 35,6 nedēļas (diapazons no 0,7 līdz 114,6 nedēļām) un sāko terapijas ciklu (1 cikls = 28 dienas) skaita mediāna bija 9 cikli. 63 % no 203 pacientiem zāles lietoja 6 mēnešus vai ilgāk, bet 38 % pacientu – 12 mēnešus vai ilgāk.

Starp 203 pacientiem ar MF, kas klīniskajos pētījumos lietoja Inrebic 400 mg devu, biežākās nehematoloģiskās nevēlamās blakusparādības bija caureja (67,5 %), slikta dūša (61,6 %) un vemšana (44,8 %). Biežākās hematoloģiskās nevēlamās blakusparādības bija anēmija (99,0 %) un trombocitopēnija (68,5 %), pamatojoties uz laboratorisko izmeklējumu rezultātiem (2. tabula). Biežākās būtiskās nevēlamās blakusparādības MF slimniekiem, kas lietoja 400 mg devu, bija anēmija (2,5 %, pamatojoties uz ziņotajām nevēlamajām blakusparādībām, nevis laboratoriskajiem rādītājiem) un caureja (1,5 %). Zāļu lietošanu nevēlamas blakusparādības dēļ neatkarīgi no cēloniskuma pilnīgi pārtrauca 24 % pacientu, kas lietoja Inrebic 400 mg devā.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Klīniskos pētījumos novērotās blakusparādības visā ārstēšanas laikā (2. tabula) ir uzskaitītas atbilstoši *MedDRA* orgānu sistēmu klasei. Katrā orgānu sistēmu klasē nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas atbilstoši to biežumam, sākot ar biežākajām reakcijām. Sastopamības biežums tiek definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($no \geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($no \geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($no \geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

2. tabula: Visas nevēlamās blakusparādības atbilstoši orgānu sistēmu klasei un vēlamajam terminam

Orgānu sistēmu klase	Nevēlamās blakusparādības	Visu pakāpju biežums
Infekcijas un infestācijas	Urīnceļu infekcija	Ļoti bieži
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija ^a	Ļoti bieži
	Trombocitopēnija ^a	Ļoti bieži
	Neitropēnija ^a	Ļoti bieži
	Asiņošana ^b	Ļoti bieži
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Paaugstināts lipāzes līmenis ^a	Ļoti bieži
	Paaugstināts amilāzes līmenis ^a	Ļoti bieži
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Ļoti bieži
	Vernikes encefalopātija	Bieži
	Reibonis	Bieži
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipertensija	Bieži
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja	Ļoti bieži
	Vemšana	Ļoti bieži
	Slikta dūša	Ļoti bieži
	Aizcietējums	Ļoti bieži
	Dispepsija	Bieži
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis ^a	Ļoti bieži
	Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis ^a	Ļoti bieži

Orgānu sistēmu klase	Nevēlamās blakusparādības	Visu pakāpju biežums
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Kaulu sāpes	Bieži
	Muskuļu krampji	Ļoti bieži
	Sāpes ekstremitātē	Bieži
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs ^a	Ļoti bieži
	Dizūrija	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Stiprs nogurums/ Astēnija	Ļoti bieži
Izmeklējumi	Palielināta ķermeņa masa	Bieži

MedDRA = Regulatoro darbību medicīniskā vārdnīca

SMQ = Standartizēts *MedDRA* vaicājums (vairāku *MedDRA* vēlamu terminu grupēšana, lai tvertu medicīnisko jēdzienu).

^a Biežums ir atkarīgs no laboratorisko izmeklējumu rezultātu vērtībām.

^b Asiņošana ietver jebkāda veida asiņošanu, kas saistīta ar trombocitopēniju un kuras gadījumā nepieciešama klīniska iejaukšanās. Asiņošana tiek novērtēta, izmantojot *MedDRA SMQ* asiņošanas terminus (plašs tvērums).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Encefalopātija, tostarp Vernikes encefalopātija

Būtiskas encefalopātijas gadījumi, tostarp viens pierādīts Vernikes encefalopātijas gadījums, tika novēroti 1,3 % (8/608) pacientu, kuri klīniskajos pētījumos lietoja Inrebic; 7 pacienti pirms neiroloģiskās atrades parādīšanās Inrebic lietoja 500 mg dienas devā un šiem pacientiem bija encefalopātiju veicinoši faktori, piemēram, malnutricija, nevēlamas blakusparādības kuņģa un zarnu traktā un citi riska faktori, kas varēja izraisīt tiamīna deficītu. Vienam pacientam, kas Inrebic lietoja 400 mg devā, tika konstatēta aknu encefalopātija. Vairums blakusparādību izzuda, saglabājoties dažiem paliekošiem neiroloģiskiem simptomiem, tostarp atmiņas zudumam, kognitīviem traucējumiem un reibonim; izņēmums bija viens letāls gadījums (1/608; 0,16 %). Tas bija pacients ar galvas un kakla vēzi, metastāzēm galvas smadzenēs, ēšanas traucējumiem un svara zudumu, kas fedratinību pētījumā par citu indikāciju lietoja 500 mg devā (norādījumus par terapijas kontroli un pielāgošanu skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktā, kā arī skatīt 4.9. apakšpunktu).

Gastrointestināla toksicitāte

Slikta dūša, vemšana un caureja ir vienas no biežākajām nevēlamajām blakusparādībām ar Inrebic ārstētiem pacientiem. Starp MF slimniekiem, kas Inrebic lietoja 400 mg devā, caureja radās 68 % pacientu, slikta dūša – 62 % pacientu, bet vemšana – 45 % pacientu. 3. pakāpes caureja, slikta dūša un vemšana radās attiecīgi 5 %, 0,5 % un 2 % pacientu. Laika mediāna līdz jebkādas pakāpes sliktai dūšai, vemšanai un caurejai bija 2 dienas, un 75 % gadījumu radās 3 nedēļu laikā pēc terapijas sākuma. Kuņģa un zarnu trakta toksicitātes dēļ zāļu lietošana uz laiku bija jāpārtrauc un deva bija jāsamazina attiecīgi 11 % un 9 % pacientu. Terapija ar Inrebic 400 mg devu gastrointestinālas toksicitātes dēļ tika pilnīgi pārtraukta 4 % pacientu (norādījumus par terapijas kontroli un pielāgošanu skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktā).

Anēmija

Starp pacientiem ar primāru vai sekundāru mielofibrozi, kas saņēma terapiju ar Inrebic 400 mg devu, 3. pakāpes anēmija radās 52 % pacientu. Laika mediāna līdz pirmajai 3. pakāpes anēmijas epizodei bija aptuveni 60 dienas, un 75 % gadījumu radās 4 mēnešu laikā pēc terapijas sākuma. Eritrocītu masas pārliešana tika veikta 58 % pacientu, kas saņēma terapiju ar Inrebic 400 mg devu, un terapija ar Inrebic 400 mg devu anēmijas dēļ tika pilnīga pārtraukta 1,5 % pacientu (norādījumus par terapijas kontroli un pielāgošanu skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktā).

Trombocitopēnija

Starp pacientiem ar primāru vai sekundāru mielofibrozi, kas saņēma terapiju ar Inrebic 400 mg devu, 3. un 4. pakāpes trombocitopēnija radās attiecīgi 14 % un 9 % pacientu. Laika mediāna līdz pirmajai 3. un 4. pakāpes trombocitopēnijas epizodei bija aptuveni 70 dienas, un 75 % gadījumu radās 7 mēnešu laikā pēc terapijas sākuma. Trombocītu masas transfūziju veica 9 % pacientu, kuri saņēma terapiju ar Inrebic 400 mg devu. Asiņošana (saistībā ar trombocitopēniju), kuras dēļ bija nepieciešama klīniska iejaukšanās, radās 11 % pacientu. Trombocitopēnijas dēļ terapiju ar Inrebic pilnīgi pārtrauca 3 % pacientu (norādījumus par terapijas kontroli un pielāgošanu skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktā).

Neitropēnija

4. pakāpes neitropēnija radās 3,5 % pacientu, un neitropēnijas dēļ terapijas lietošanu uz laiku pārtrauca 0,5 % pacientu (norādījumus par terapijas kontroli un pielāgošanu skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktā).

Toksiska ietekme uz aknām

Starp pacientiem, kas saņēma terapiju ar Inrebic 400 mg devu, ALAT un ASAT līmeņa paaugstināšanās (jebkādas pakāpes) radās attiecīgi 52 % un 59 % pacientu, bet 3. un 4. pakāpes paaugstināšanās radās attiecīgi 3 % un 2 % pacientu. Laika mediāna līdz jebkādas pakāpes transamināzes līmeņa pieaugumam bija aptuveni 1 mēnesis, 75 % gadījumu radās 3 mēnešu laikā pēc terapijas sākuma (norādījumus par terapijas kontroli un pielāgošanu skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktā).

Paaugstināts amilāzes/lipāzes līmenis

Starp MF slimniekiem, kas saņēma terapiju ar Inrebic, amilāzes un/vai lipāzes (visu pakāpju) līmeņa paaugstināšanās radās attiecīgi 24 % un 40 % pacientu. Lielākā daļa gadījumu bija 1. vai 2. pakāpes, savukārt 3. un 4. pakāpes paaugstināšanās bija attiecīgi 2,5 % un 12 % pacientu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Laika mediāna līdz jebkādas pakāpes amilāzes vai lipāzes līmeņa pieaugumam bija 16 dienas; 75 % gadījumu radās 3 mēnešu laikā pēc terapijas sākuma. Paaugstināta amilāzes un/vai lipāzes līmeņa dēļ terapiju ar Inrebic 400 mg devu pilnīgi pārtrauca 1,0 % pacientu (norādījumus par terapijas kontroli un pielāgošanu skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktā).

Paaugstināts kreatinīna līmenis

Starp MF slimniekiem, kas saņēma terapiju ar Inrebic 400 mg devu, kreatinīna līmeņa paaugstināšanos (visu pakāpju) novēroja 74 % pacientu. Parasti šī paaugstināšanās bija asimptomātiskas 1. vai 2. pakāpes epizodes, savukārt 3. pakāpes paaugstināšanās tika novērota 3 % pacientu. Laika mediāna līdz jebkādas pakāpes kreatinīna līmeņa pieaugumam bija 27 dienas, un 75 % gadījumu radās 3 mēnešu laikā pēc terapijas sākuma. Paaugstināta kreatinīna līmeņa dēļ zāļu lietošanu uz laiku tika pārtraukta un deva tika samazināta attiecīgi 1 % un 0,5 % pacientu. Paaugstināta kreatinīna līmeņa dēļ terapiju ar Inrebic 400 mg devu pilnīgi pārtrauca 1,5 % pacientu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieredze ar Inrebic pārdozēšanu ir ierobežota. Inrebic klīnisko pētījumu laikā pacientiem ar mielofibrozi tā devas tika palielinātas līdz 600 mg dienā, ieskaitot 1 nejaūšu pārdozēšanu, kad tika lietoti 800 mg. Lietojot par 400 mg lielākas devas, biežāk radās kuņģa un zarnu trakta toksicitāte, stiprs nogurums un reibonis, kā arī anēmija un trombocitopēnija. Apkopotos klīnisko pētījumu datus encefalopātija, tostarp Vernikes encefalopātija, bija saistīta ar 500 mg devām. Pārdozēšanas gadījumā Inrebic turpmāk nedrīkst lietot; pacients klīniski jānovēro un atbilstoši klīniskām indikācijām jāveic uzturoši pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvēža līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATKĶ kods: L01EJ02

Darbības mehānisms

Fedratinibs ir kināzes inhibitors, kam piemīt aktivitāte gan pret neizmainītu, gan pret mutācijas aktivizētu Janus saistīto kināzi 2 (JAK2) un FMS līdzīgo tirozīnkināzi 3 (FLT3). Fedratinibs ir selektīvs JAK2 inhibitors, kuram pret JAK2 ir stiprāka inhibējošā iedarbība, nekā pret citiem šīs receptoru saimes pārstāvjiem JAK1, JAK3 un TYK2. Fedratinibs samazināja JAK2 mediēto transkripcijas signālpārnēsēja un aktivizatora (STAT3/5) fosforilēšanu, nomācot ļaundabīgo šūnu proliferāciju *in vitro* un *in vivo*.

Farmakodinamiskā iedarbība

Fedratinibs inhibē citokīnu ierosinātu transkripcijas signālpārnēsēja un aktivizatora (STAT)3 fosforilēšanu pilnasinīs no pacientiem ar mielofibrozi. Vienas 300, 400 vai 500 mg fedratiniba devas lietošana panāca maksimālu STAT3 fosforilēšanas inhibīciju aptuveni 2 stundas pēc devas lietošanas, pēc 24 stundām vērtības atjaunojās līdz gandrīz sākotnējām. Līdzīga inhibīcijas pakāpe tika sasniegta līdzsvara stāvokļa FK gadījumā 1. cikla 15. dienā pēc fedratiniba lietošanas pa 300, 400 vai 500 mg dienā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Divi galvenie klīniskie pētījumi (JAKARTA un JAKARTA2) tika veikti par pacientiem ar mielofibrozi. JAKARTA bija randomizēts, ar placebo kontrolēts 3. fāzes pētījums pacientiem, kuri iepriekš nebija lietojuši JAK inhibitoru. JAKARTA2 bija vienas grupas pētījums pacientiem, kuri iepriekš bija ārstēti ar ruksolitinību.

JAKARTA: pacienti ar mielofibrozi, kuri iepriekš nebija lietojuši JAK inhibitoru

JAKARTA bija dubultmaskēts, randomizēts, ar placebo kontrolēts 3. fāzes pētījums pacientiem ar vidēja-2 vai augsta riska primāru mielofibrozi, mielofibrozi pēc īstās policitēmijas vai mielofibrozi pēc esenciālās trombocitēmijas ar splenomegāliju un trombocītu skaitu $\geq 50 \times 10^9/l$. Grupās randomizēti tika iedalīti pavisam 289 pacienti, kas vismaz 24 nedēļas (6 x 28 dienas ilgi cikli) lietoja vai nu Inrebic 500 mg (N=97), 400 mg (n=96) vai placebo (n=96) vienu reizi dienā. Pēc 24 nedēļām pacienti no placebo grupas varēja pāriet uz terapijas grupu ar aktīvām zālēm. 400 mg devai šķietami bija labāka panesamība nekā 500 mg devai, jo 400 mg devas grupā bija mazāk pacientu, kuriem radās terapijas izraisītas 3. vai 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības (TINB), TINB, kuru dēļ tika samazināta deva vai zāļu lietošana uz laiku tika pārtraukta, kā arī TINB, kuru dēļ terapija tika pārtraukta pavisam. Piecdesmit deviņi procenti (59 %) pacientu bija vīrieši, un vecuma mediāna bija 65 gadi (diapazons no 27 līdz 86 gadiem), 40 % pacientu vecumā no 65 līdz 74 gadiem, bet 11 % pacientu vismaz 75 gadus veci. Sešdesmit četriem procentiem (64 %) pacientu bija primāra MF, 26 % pacientu bija MF pēc īstās policitēmijas un 10 % pacientu bija MF pēc esenciālās trombocitēmijas. Piecdesmit diviem procentiem (52 %) pacientu bija vidējs-2 risks, un 48 % pacientu bija augsta riska slimība. Hemoglobīna līmeņa mediāna pirms terapijas bija 10,2 g/dl (diapazons no 4,5 līdz 17,4 g/dl). Trombocītu skaita mediāna bija $213,5 \times 10^9/l$ (diapazons no $23,0$ līdz $1155,0 \times 10^9/l$); 16,3 % pacientu trombocītu skaits bija $< 100 \times 10^9/l$ un 83,7 % pacientu tas bija $\geq 100 \times 10^9/l$. Pacientiem palpējamā liesas garuma mediāna pirms terapijas bija 15 cm (diapazons no 4 līdz 40 cm), un liesas tilpuma mediāna atbilstoši magnētiskās rezonanses (MR) vai datortomogrāfijas (CT) mērījumam pirms terapijas bija 2568,0 ml (diapazons no 316 līdz 8244 ml). (Normālas liesas tilpuma mediāna ir aptuveni 215 ml).

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija to pacientu īpatsvars, kuriem 24. nedēļā (6. cikla beigās) atbilstoši MR vai DT mērījumiem, kas apstiprināti pēc 4 nedēļām, bija panākta liesas tilpuma samazināšanās par ≥ 35 % salīdzinājumā ar sākumstāvokli.

Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija to pacientu īpatsvars, kuriem 6. cikla beigās atbilstoši modificētas Mielofibrozes simptomu novērtēšanas veidlapas (*Myelofibrosis Symptoms Assessment Form, MSAF*) v2.0 dienasgrāmatai vērtējums kopējā simptomu skalā (*Total Symptom Score, TSS*) bija samazinājies par $\geq 50\%$ salīdzinājumā ar sākumstāvokli.

Liesas tilpuma samazināšanas analīzes rezultāti ir norādīti 3. tabulā.

3. tabula: To pacientu procentuālais skaits, kuriem 3. fāzes pētījumā JAKARTA 6. cikla beigās bija panākta liesas tilpuma samazināšanās salīdzinājumā ar sākumstāvokli (ārstēt paredzēto pacientu (*intent-to-treat, ITT*) populācija)

Liesas tilpums un liesas izmērs 6. cikla beigās	Inrebic 400 mg N=96 n (%)	Placebo N=96 n (%)
Liesas tilpums		
To pacientu skaits (%), kuriem 6. cikla beigās liesas tilpums bija samazinājies par $\geq 35\%$	45 (46,9)	1 (1,0)
95 % ticamības intervāls	36,9; 56,9	0,0; 3,1
p vērtība	p < 0,0001	
To pacientu skaits (%), kuriem 6. cikla beigās liesas tilpums bija samazinājies par $\geq 35\%$ (ar kontroles izmeklējumu pēc 4 nedēļām)	35 (36,5)	1 (1,0)
95 % ticamības intervāls	26,8; 46,1	0,0; 3,1
p vērtība	p < 0,0001	

Liesas tilpuma samazināšanās par $\geq 35\%$ salīdzinājumā ar sākumstāvokli Inrebic 400 mg grupā tika panākta lielākam proporcinālam skaitam pacientu neatkarīgi no JAK^{V617F} mutācijas esamības vai neesamības.

Pamatojoties uz Kaplāna-Meijera rādītājiem, liesas atbildreakcijas ilguma mediāna Inrebic 400 mg grupā bija 18,2 mēneši.

Modificētā *MFSAF* ļāva vērtēt sešus galvenos ar MF saistītos simptomus: svīšanu naktī, niezi, abdominālu diskomfortu, agrīnu sāta sajūtu, sāpes ķermeņa kreisajā parībā un kaulu vai muskuļu sāpes. Simptomi tika mērīti skalā no 0 (simptomu nav) līdz 10 (stiprākie iedomājamie simptomi).

To pacientu procentuālais skaits (95 % ticamības intervāls), kuriem 6. cikla beigās vērtējums *TSS* bija samazinājies par $\geq 50\%$, bija 40,4 % (36/89, 95 % TI: no 30,3 % līdz 50,6 %) Inrebic 400 mg grupā un 8,6 % (7/81, 95 % TI: 2,5 %; 14,8 %) placebo grupā.

JAKARTA2: Pacienti ar mielofibrozi, kuri iepriekš bija lietojuši ruksolitīnību

JAKARTA2 bija daudzcentru, nemaskēts, vienas grupas pētījums pacientiem, kuri iepriekš bija lietojuši ruksolitīnību un kuriem bija primāra mielofibroze, mielofibroze pēc īstās policitēmijas vai mielofibroze pēc esenciālas trombocitēmijas ar vidēju-1 riska pakāpi un simptomiem, vidēju-2 riska pakāpi vai augstu riska pakāpi, kā arī ar splenomegāliju un trombocītu skaitu $\geq 50 \times 10^9/l$. Pētījumā tika iesaistīti un terapiju sāka ar Inrebic 400 mg vienu reizi dienā, devu palielinot līdz pieļaujamai 600 mg devai, saņēma pavisam 97 pacienti, kuri iepriekš bija saņēmuši intensīvu terapiju (79 % pacientu iepriekš bija saņēmuši ≥ 2 ārstēšanas veidus, bet 13 % iepriekš bija saņēmuši ≥ 4 ārstēšanas veidus). Piecdesmit pieci procenti (55 %) pacientu bija vīrieši, un vecuma mediāna bija 67 gadi (diapazons no 38 līdz 83 gadiem), 46 % pacientu bija vecumā no 65 līdz 74 gadiem un 17 % pacientu bija vecāki par 75 gadiem. Piecdesmit pieciem procentiem (55 %) pacientu bija primāra MF, 26 % pacientu bija MF pēc īstās policitēmijas un 19 % pacientu bija MF pēc esenciālās trombocitēmijas. Sešpadsmit procentiem (16 %) pacientu bija MF ar vidēji-1 riska pakāpi un simptomiem, 49 % pacientu – ar vidēji-2 riska pakāpi un 35 % pacientu – ar augstu riska pakāpi. Hemoglobīna līmeņa

mediāna sākumstāvoklī bija 9,8 g/dl (diapazons: no 6,8 līdz 15,3 g/dl). Trombocītu skaita mediāna sākumstāvoklī bija $147,0 \times 10^9/l$ (diapazons: no 48,0 līdz $929,0 \times 10^9/l$); 34,0 % pacientu trombocītu skaits bija $< 100 \times 10^9/l$, bet 66,0 % pacientu tas bija $\geq 100 \times 10^9/l$. Pirms terapijas sākuma pacientiem palpējamā liesas garuma mediāna bija 18 cm (diapazons: no 5 līdz 36 cm) un liesas tilpuma mediāna atbilstoši mērījumiem magnētiskās rezonanses (MR) vai datortomogrāfijas (DT) izmeklējumā bija 2893,5 ml (diapazons: no 737 līdz 7815 ml).

Iepriekšējās rüksolitiniba lietošanas ilguma mediāna bija 10,7 mēneši (diapazonā no 0,1 līdz 62,4 mēnešiem). Septiņdesmit viens procents (71 %) pacientu pirms iesaistīšanās pētījumā rüksolitinibu lietoja vai nu 30 mg, vai arī 40 mg dienas devā.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija to pacientu īpatsvars, kuriem laikā līdz 6. cikla beigām MR vai DT noteiktais liesas tilpums bija samazinājies par ≥ 35 % salīdzinājumā ar sākumstāvokli.

Attiecībā uz primāro mērķa kritēriju to pacientu īpatsvars (95 % ticamības intervāls), kuriem ar 400 mg devu atbilstoši MR vai DT izmeklējuma rezultātiem laikā līdz 6. cikla beigām bija panākta liesas tilpuma samazināšanās par ≥ 35 %, bija 22,7 % (22/97, 95 % TI: 14,8 %, 32,3 %).

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par zālēm Inrebic visās pediātriskās populācijas apakšgrupās mielofibrozes (MF) ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Fedratinibs, lietojot to 300 mg līdz 500 mg devā vienreiz dienā (no 0,75 reizes mazākas līdz 1,25 reizes lielāki par ieteicamo devu 400 mg), izraisa devai proporcionālu ģeometriski vidējās fedratiniba C_{max} un laukuma zem plazmas koncentrācijas- laika līknes pieaugumu dozēšanas intervālā (AUC_{tau}). Vidējā līdzsvara stāvokļa koncentrācija tiek sasniegta 15 dienu laikā pēc zāļu lietošanas katru dienu. Vidējā akumulācija attiecība pieaugušiem pacientiem ar primāro MF, post-PV MF un post-ET MF ir līdzīga un ir robežās no 3 līdz 4 reizēm.

Lietojojot 400 mg devu vienu reizi dienā, ģeometriskā vidējā (variācijas koeficients, %CV) fedratiniba $C_{max,ss}$ pacientiem ar mielofibrozi ir 1804 ng/ml (49 %) un $AUC_{tau,ss}$ ir 26 870 ng.h/ml (43 %).

Pēc 400 mg devas iekšķīgas lietošanas vienreiz dienā fedratinibs ātri uzsūcas, un līdzsvara stāvoklī C_{max} tiek sasniegta 3 stundu laikā (diapazons: no 2 līdz 4 stundām). Pamatojoties uz masas līdzsvara pētījumu cilvēkiem, tiek lēsts, ka perorālā fedratiniba uzsūkšanās ir aptuveni 63-77 %.

Maltīte ar zemu tauku un zemu kaloriju saturu (pavisam 162 kalorijas: 6 % no taukiem, 78 % no oglehidrātiem un 16 % no olbaltumvielām) vai maltīte ar augstu tauku un augstu kaloriju saturu (pavisam 815 kalorijas: 52 % no taukiem, 33 % no oglehidrātiem un 15 % no olbaltumvielām) palielināja fedratiniba vienas 500 mg devas AUC_{inf} par 24 % un C_{max} par 14 %. Tādēļ fedratinibu var lietot neatkarīgi no ēdienreizes, jo lietošanai kopā ar pārtiku nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz fedratiniba farmakokinētiku. Lietošana kopā ar treknu maltīti var samazināt sliktas dūšas un vemšanas rašanās biežumu, tādēļ fedratinibu ieteicams lietot kopā ar ēdienu.

Izkliede

Fedratiniba vidējais šķīstamais izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī pēc tā lietošanas pa 400 mg vienreiz dienā pacientiem ar mielofibrozi ir 1770 l, un tas liecina par plašu izklijes audos. Cilvēka plazmas olbaltumvielu saistība ar fedratinibu ir aptuveni 95 %, tas saistās galvenokārt ar α 1-skābo glikoproteīnu.

Biotransformācija

In vitro fedratinibu metabolizē vairāki CYP enzīmi, taču galvenokārt CYP3A4, bet mazākā pakāpē – CYP2C19 un FMO.

Pēc iekšķīgas ar radionuklīdu iezīmēta fedratiniba lietošanas fedratinibs bija galvenais sistēmiskajā asinsritē esošais savienojums (aptuveni 80 % no radioaktivitātes plazmā). Nevienam no metabolītiem nepiemīt vairāk par 10 % no kopējās, ar sākotnējo savienojumu saistītās sistēmiskās iedarbības plazmā.

Eliminācija

Pēc vienas iekšķīgas, ar radionuklīdu iezīmētas fedratiniba devas lietošanas tas tika izvadīts galvenokārt ar metabolismu, un aptuveni 77 % radioaktivitātes tika izvadīti ar fēcēm, bet tikai 5 % – ar urīnu. Nemainīts sākotnējais savienojums bija galvenā izvadītā forma, kas veidoja vidēji ap 23 % un 3 % no devas attiecīgi fēcēs un urīnā.

Fedratiniba farmakokinētikai ir raksturīga bifāziska izdalīšanās, un pacientiem ar mielofibrozi tā efektīvais eliminācijas pusperiods ir 41 stunda, terminālais eliminācijas pusperiods – aptuveni 114 stundas un šķīstamais klīrens (CL/F) (%CV) – 13 l/h (51 %).

Īpašas pacientu grupas

Vecums, ķermeņa masa, dzimums un rase

Populācijas farmakokinētikas analīzē par 452 pacientu kumulatīviem datiem netika novērota klīniski nozīmīga vecuma (analīze par 170 pacientiem vecumā no 65 līdz 74 gadiem, 54 pacientiem vecumā no 75 līdz 84 gadiem un 4 pacientiem no 85 gadu vecuma), ķermeņa masas (no 40 līdz 135 kg), dzimuma (analīze par 249 vīriešiem un 203 sievietēm) un rases (analīze par 399 baltādaino, 7 melnādaino, 44 aziātu un 2 citas rases pārstāvjiem) ietekme uz fedratiniba farmakokinētiku.

Nieru darbības traucējumi

Salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu nieru darbību (CLcr \geq 90 ml/min pēc C-G) pēc vienas fedratiniba 300 mg devas lietošanas pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CLcr no 30 ml/min līdz 59 ml/min pēc C-G) fedratiniba AUC_{inf} palielinājās 1,5 reizes, bet pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CLcr no 15 ml/min līdz 29 ml/min pēc C-G) – 1,9 reizes.

Populācijas farmakokinētikas analīzē par 452 pacientu kumulatīviem datiem netika novērota klīniski nozīmīga viegļu nieru darbības traucējumu (kas definēti kā $60 \leq \text{CLcr} < 90$ ml/min) ietekme uz fedratiniba farmakokinētiku.

Aknu darbības traucējumi

Vienas iekšķīgi lietotas fedratiniba 300 mg devas drošums un farmakokinētika tika noteikta pētījumā, kurā piedalījās pacienti ar normālām aknu funkcijām un pacienti ar viegliem aknu funkciju traucējumiem (A klase pēc *Child-Pugh*). Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem netika novērota klīniski nozīmīga ietekme uz fedratiniba farmakokinētiku salīdzinājumā ar pētāmām personām ar normālu aknu darbību.

Populācijas farmakokinētikas analīzē par 452 pacientu kumulatīvajiem datiem netika novērota klīniski nozīmīga viegļu (kopējais bilirubīna līmenis \leq ANR un ASAT līmenis $>$ ANR vai kopējais bilirubīna līmenis no 1 līdz 1,5 reizēm lielāks par ANR un jebkāda ASAT līmeņa paaugstināšanās; n = 115) vai vidēji smagu (kopējais bilirubīna līmenis no $>$ 1,5 līdz 3 reizēm lielāks par ANR un jebkāds ASAT līmenis; n = 17) aknu darbības traucējumu ietekme uz fedratiniba farmakokinētiku.

Fedratiniba farmakokinētika pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh*) nav pētīta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Fedratinibs vērtēts drošuma farmakoloģijas, atkārtotu devu toksicitātes, genotoksicitātes un reproduktīvās toksicitātes pētījumos un kancerogenitātes pētījumā. Fedratinibs nebija genotoksisks un nebija kancerogēns 6 mēnešus ilgā Tg.rasH2 transgēnās peles modelī. Preklīniskie pētījumi ir pierādījuši, ka klīniski nozīmīgās devās fedratinibs nenomāc tiamīna transportēšanu kuņģa un zarnu traktā vai galvas smadzenēs (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Līdz 9 mēnešus ilgos atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar pelēm, žurkām un suņiem galvenās toksiskās izpausmes ietvēra kaulu smadzeņu hipoplāziju, žultsvada hipertrofiju, nekrozi un proliferāciju, limfoīdo audu atrofiju/izsīkumu, sēklinieku kanāliņu deģenerāciju/nekrozi, kuņģa un zarnu trakta iekaisumu, skeleta un sirds muskuļa deģenerāciju/nekrozi, histiocītisku infiltrāciju plaušās, kā arī pierādījumus par imūnsistēmas nomākumu, tostarp pneimoniju un/vai abscesus. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos panāktās augstākās sistēmiskās iedarbības plazmā bija saistītas ar nozīmīgu toksicitāti, tai skaitā mirstību, un bija zemākas par cilvēkiem panesamo sistēmisko iedarbību plazmā pēc lielākās ieteicamās 400 mg devas lietošanas, kas liecina, ka cilvēkiem jutība pret fedratiniba toksiskajām izpausmēm ir mazāka nekā preklīniskajos pētījumos izmantotajām sugām. Toksikoloģiskajos pētījumos izmantotajām sugām klīniski būtiska sistēmiskā iedarbība netika sasniegta, tāpēc šiem pētījumiem ir ierobežota vērtība, lai iegūtu klīniski nozīmīgus drošuma datus par fedratinibu.

Fertilitāte un embrija agrīnā attīstība

Žurku tēviņiem un mātītēm fedratinibs neietekmēja estrālā cikla raksturlielumus, pārošanās spējas, fertilitāti, grūsnības iestāšanās biežumu un reproduktīvos raksturlielumus. Sistēmiskā iedarbība (AUC) bija apmēram 0,10 līdz 0,13 reizu lielāka par klīnisko sistēmisko iedarbību, zāles lietojot ieteicamā 400 mg devā vienu reizi dienā. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumā pie sistēmiskās iedarbības, kas bija aptuveni ekvivalenta ar klīnisko sistēmisko iedarbību cilvēkam, suņu tēviņiem fedratinibs izraisīja aspermiju, oligospermiju un sēklas kanāliņu deģenerāciju (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Embrija un augļa attīstība

Fedratiniba lietošana grūsnām žurkām organoģenēzes periodā (no 6. līdz 17. gestācijas dienai) bija saistīta ar nevēlamu ietekmi uz embriju un augli, tostarp augļa zaudēšanu pēc implantācijas, zemāku augļa ķermeņa masu un izmaiņas skeletā. Šī ietekme žurkām radās tad, ja sistēmiskā iedarbība bija aptuveni 0,1 reizu lielāka par klīnisko sistēmisko iedarbību cilvēkam, lietojot ieteicamo 400 mg devu dienā. Truši augstākajā pārbaudītajā devu līmenī (sistēmiskā iedarbība bija aptuveni 0,08 reizu lielāka par klīnisko sistēmisko iedarbību, cilvēkam lietojot ieteicamo dienas devu) fedratinibs neizraisīja toksiskās izpausmes attīstības laikā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Silicēta mikrokristāliskā celuloze (satur mikrokristālisko celulozi (E460) un bezūdens koloidālu silīcija dioksīdu (E551)).

Nātrija stearilfumarāts

Kapsulas apvalks

Želatīns (E441)

Titāna dioksīds (E171)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Drukšanas tinte

Šellaka (E904)
Titāna dioksīds (E171)
Propilēnglikols (E1520)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu, lai pasargātu no mitruma.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu un siltuma indukcijas tehnoloģijā veidotu aizdari.

Katra pudele satur 120 cietās kapsulas un ir iesaiņota kartona kastītē.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jānodod farmaceitam drošai iznīcināšanai atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/20/1514/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 8. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

INREBIC 100 mg cietās kapsulas
fedratinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur fedratiniba dihidrohlorīda monohidrātu, kas atbilst 100 mg fedratiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

120 cietās kapsulas.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Perorālai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekļaujamais QR kods

www.inrebic-eu-pil.com

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1514/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

INREBIC

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

INREBIC 100 mg cietās kapsulas
fedratinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur fedratiniba dihidrohlorīda monohidrātu, kas atbilst 100 mg fedratiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

120 cietās kapsulas.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Perorālai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1514/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Inrebic 100 mg cietās kapsulas fedratinib

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Inrebic un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Inrebic lietošanas
3. Kā lietot Inrebic
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Inrebic
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Inrebic un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Inrebic

Inrebic satur aktīvo vielu fedratinibu. Tas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par “proteīnkināzes inhibitoriem”.

Kādam nolūkam Inrebic lieto

Inrebic lieto, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar palielinātu liesu vai simptomiem, kas saistīti ar mieloģfibrozi- retu asins vēža veidu.

Kā Inrebic darbojas

Liesas palielināšanās ir viena no raksturīgajām mieloģfibrozes izpausmēm. Mieloģfibroze ir kaulu smadzeņu saslimšana, kuras laikā kaulu smadzenes tiek aizstātas ar rētaudiem. Šādi izmainītās kaulu smadzenes vairs nespēj saražot pietiekami daudz normālu asins šūnu, tādēļ ievērojami palielinās liesa. Bloķējot noteiktu enzīmu (ko sauc par Janus saistītajām kināzēm) darbību, pacientiem ar mieloģfibrozi Inrebic var samazināt liesas izmēru un mazināt mieloģfibrozes simptomus, piemēram, drudzi, svīšanu naktī, kaulu sāpes un novājēšanu.

2. Kas Jums jāzina pirms Inrebic lietošanas

Nelietojiet Inrebic šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret fedratinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs esat grūtniece vai, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu pirms šo kapsulu lietošanas un ārstēšanas laikā, ja Jums ir kāda no turpmāk norādītajām pazīmēm vai simptomiem.

Traucējumi, kas ietekmē galvas smadzenes un ko sauc par encefalopātiju, tostarp Vernikes encefalopātija

- Apjukums, atmiņas zudums vai apgrūtināta domāšana; līdzsvara zudums vai grūtības staigāt.
- Acu problēmas, piemēram, patvaļīgas acu kustības, redzes dubultošanās, redzes miglošanās un redzes zudums.

Šīs izpausmes var liecināt par galvas smadzeņu stāvokli, ko sauc par encefalopātiju, tostarp Vernikes encefalopātiju, kas var izraisīt nāvi.

Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, ja Jums parādās kāda no minētajām pazīmēm vai simptomiem.

Ārstēšanas laikā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu šādos gadījumos:

- ja Jums ir stipra noguruma sajūta, elpas trūkums, bāla āda vai ātra sirdsdarbība – šīs pazīmes var liecināt par mazu eritrocītu skaitu (anēmiju);
- ja Jums ir neparasta asiņošana vai asinsizplūdumi zem ādas, pēc asiņu parauga paņemšanas asiņošana ir ilgāk nekā parasti vai ir smaganu asiņošana – šīs pazīmes var liecināt par zemu trombocītu skaitu;
- ja Jums bieži vai atkārtoti rodas infekcijas, kas var liecināt par zemu leikocītu skaitu;
- ja Jums ir slikta dūša, vemšana vai caureja;
- ja Jums pašlaik ir vai kādreiz ir bijuši nieru darbības traucējumi;
- ja Jums pašlaik ir vai kādreiz ir bijuši aknu darbības traucējumi;
- ja Jums pašlaik ir vai kādreiz ir bijuši aizkuņģa dziedzera darbības traucējumi.

Ar citām līdzīga veida zālēm, ko lieto reimatoīdā artrīta ārstēšanai, ir novērotas šādas blakusparādības: sirds problēmas, asins trombi un vēzis. Pirms ārstēšanas vai tās laikā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- esat vecāks par 65 gadiem. 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem var būt paaugstināts sirdsdarbības traucējumu, tostarp sirdslēkmes un dažu vēža veidu risks;
- ja Jums pašlaik ir vai ir bijušas sirds problēmas;
- ja Jums pašlaik ir vai ir bijis vēzis;
- ja esat smēķētājs vai agrāk esat smēķējis;
- ja Jums iepriekš ir bijuši asins trombi kāju vēnās (dziļo vēnu tromboze) vai plaušās (plaušu embolija);
- ja Jums rodas pēkšņs elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana, sāpes krūtīs vai sāpes muguras augšdaļā, kāju vai roku pietūkums, sāpes vai jutīgums kājās, apsārtums vai krāsas izmaiņas kājās vai rokās, jo tas var liecināt par asins trombu veidošanos vēnās;
- ja pamanāt jaunus veidojumus uz ādas vai izmaiņas esošajos. Inrebic lietošanas laikā ārsts var ieteikt Jums regulāri pārbaudīt ādu.

Ārsts ar Jums pārrunās, vai Inrebic ir Jums piemērots.

Asins analīzes

Pirms ārstēšanas un tās laikā Jums tiks veiktas asins analīzes, lai noteiktu asins šūnu skaitu (eritrocītus, leikocītus un trombocītus), B1 vitamīna līmeni, aknu un aizkuņģa dziedzera darbību. Pamatojoties uz asins analīžu rezultātiem, ārsts var pielāgot Jums nepieciešamo devu vai pārtraukt ārstēšanu.

Bērni un pusaudži

Inrebic nedrīkst lietot bērniem vai jauniem cilvēkiem līdz 18 gadu vecumam, jo šo zāļu lietošana šajā vecuma grupā nav pētīta.

Citas zāles un Inrebic

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas ir nepieciešams, jo Inrebic var ietekmēt dažu zāļu iedarbību. Arī dažas citas zāles var ietekmēt Inrebic iedarbību.

Inrebic blakusparādību risku var palielināt šādas zāles:

- ketokonazols, flukonazols (lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai);
- fluvoksamīns (lieto depresijas ārstēšanai);
- ritonavīrs (lieto HIV infekcijas/AIDS ārstēšanai).

Inrebic efektivitāti var samazināt šādas zāles:

- rifampicīns (lieto tuberkulozes un dažu citu infekciju ārstēšanai);
- fenitoīns (lieto epilepsijas ārstēšanai un lēkmju vai konvulsiju kontrolei);
- efavirenzs (lieto HIV infekcijas/AIDS ārstēšanai).

Inrebic var ietekmēt citas zāles:

- midazolāmu (lieto, lai ārstētu miega traucējumus vai mazinātu trauksmi);
- omeprazolu (lieto kuņģa traucējumu ārstēšanai);
- metoprololu (lieto stenokardijas vai augsta asinsspiediena ārstēšanai);
- metformīnu (lieto cukura līmeņa pazemināšanai asinīs);
- arī simvastatīnu, S-mefenitoīnu un dekstrometorfānu.

Jūsu ārsts izlems, vai šo zāļu lietošanas gadījumā ir jāmaina deva.

Pastāstiet savam ārstam arī par to, ja Jums nesēn veikta operācija vai ir ielānota operācija vai procedūra, jo Inrebic var mijiedarboties ar dažiem nomierinošiem līdzekļiem.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecības laikā nelietojiet Inrebic. Ja Jums var iestāties grūtniecība, šo kapsulu lietošanas laikā Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode un jāizvairās no grūtniecības iestāšanās vismaz vienu mēnesi pēc pēdējās devas.

Nebarojiet bērnu ar krūti Inrebic lietošanas laikā un vismaz vienu mēnesi pēc pēdējās devas, jo nav zināms, vai šīs zāles izdalās mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ja Jums ir reibonis, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus, kamēr šīs blakusparādības nav izzudušas.

Inrebic satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot Inrebic

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir 400 mg (četras 100 mg kapsulas) iekšķīgi vienu reizi dienā.

Pirms šo kapsulu lietošanas un to lietošanas laikā Jums veiks asins analīzes, lai kontrolētu Jūsu veselības izmaiņas.

Ja Inrebic lietošanas laikā Jums rodas noteiktas blakusparādības (skatīt 4. punktu), ārsts var samazināt šo zāļu devu, pauzēt vai pārtraukt to lietošanu.

Šo kapsulu lietošana

- Kapsulas ir jānorij veselas, vēlams uzdzerot ūdeni.
- Kapsulas nedrīkst atvērt, salauzt vai košļāt.
- Kapsulas var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm, bet ieteicams tās lietot kopā ar ēdienu, lai izvairītos no sliktas dūšas un vemšanas.

Inrebic lietošana jāturpina tik ilgi, cik ārsts Jums to liek. Tā ir ilgtermiņa ārstēšana.

Ja esat lietojis Inrebic vairāk, nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis pārāk daudz Inrebic kapsulu vai lielāku devu nekā noteikts, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot Inrebic

Ja esat aizmirsis lietot devu vai pēc kapsulas lietošanas Jums radās vemšana, izlaidiet aizmirsto devu un nākamo plānoto devu lietojiet nākamajā dienā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto vai izvemto kapsulu.

Ja pārtraucat lietot Inrebic

Nepārtrauciet Inrebic lietošanu, ja vien ārsts nav Jums to teicis.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja pamanāt kādu no tālāk norādītajiem simptomiem, kas var liecināt par nopietniem traucējumiem, kuri ietekmē galvas smadzenes un ko sauc par encefalopātiju (ieskaitot Vernikes encefalopātiju).

- apjukums, atmiņas zudums vai apgrūtināta domāšana;
- līdzsvara traucējumi vai grūtības staigāt;
- acu problēmas, piemēram, redzes dubultošanās, redzes miglošanās, redzes zudums vai patvaļīgas acu kustības.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tās var ietvert tālāk minēto.

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- zems eritrocītu skaits, kas var izraisīt nogurumu, elpas trūkumu, bālu ādu vai ātru sirdsdarbību (*anēmija*);
- trombocītu skaita samazināšanās, kas var izraisīt asiņošanu vai zilumu vieglu veidošanos (*trombocitopēnija*);
- leikocītu skaita samazināšanās (*neitropēnija*), ko dažreiz pavada drudzis. Zems leikocītu skaits var samazināt Jūsu spēju cīnīties ar infekcijām.
- slikta dūša vai vemšana;
- caureja;
- aizcietējums;
- asiņošana;
- urīnceļu infekcija;
- galvassāpes;
- muskuļu spazmas;
- nogurums (*stiprs nogurums*) vai vājums (*astēnija*);
- izmaiņas asins analīžu rezultātos (*paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, amilāzes un lipāzes*).

līmeņa paaugstināšanās). Tās var būt aknu, nieru vai aizkuņģa dziedzera darbības traucējumu pazīmes.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- reibonis;
- asinsspiediena paaugstināšanās (*hipertensija*);
- gremošanas traucējumi (*dispepsija*);
- kaulu sāpes;
- sāpes ekstremitātēs, plaukstās vai pēdās (*sāpes ekstremitātē*);
- ķermeņa masas palielināšanās;
- sāpes urinēšanas laikā.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Inrebic

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu, lai pasargātu no mitruma.

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Inrebic satur

- Aktīvā viela ir fedratinibs. Katra cietā kapsula satur fedratiniba dihidrohlorīda monohidrātu, kas atbilst 100 mg fedratiniba.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Kapsulas saturs satur silicētu mikrokristālisko celulozi (satur mikrokristālisku celulozi (E460) un bezūdens koloidālo silīcija dioksīdu (E551)) un nātrija stearilfumarātu (skatīt 2. punktu, "Inrebic satur nātriju").
 - Kapsulas apvalks satur želatīnu (E441), titāna dioksīdu (E171) un sarkano dzelzs oksīdu (E172).
 - Baltās drukas tinte satur šellaku (E904), titāna dioksīdu (E171) un propilēnglikolu (E1520).

Inrebic ārējais izskats un iepakojums

- Inrebic ir sarkanbrūnas, 21,4–22,0 mm lielas kapsulas, ar uzdruku "FEDR" uz vāciņa un "100 mg" uz korpusa ar baltu tinti.
- Kapsulas ir slēgtā iepakotā augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelē ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu. Katrā pudelē ir 120 kapsulas, un tā ir iepakota kartona kastītē.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Īrija

Ražotājs
Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Nīderlande

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu. <http://www.ema.europa.eu>

Sīkāka un atjaunināta informācija par šīm zālēm ir arī pieejama, ar viedtālruni noskenējot QR kodu uz ārējā iepakojuma. Tā pati informācija ir pieejama arī tīmekļa vietnē: www.inrebic-eu-pil.com.