

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Inrebic 100 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha fedratinib dihydrochloride monohydrate ekwivalenti għal 100 mg fedratinib.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa.

Kapsuli opaki kannella fl-aħmar, 21.4 - 22.0 mm (ta' daqs 0), b'"FEDR" stampata fuq il-parti ta' fuq u "100 mg" stampata fuq il-parti ewlenija tal-kapsula b'linka bajda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Inrebic huwa indikat għat-trattament ta' splenomegalija jew tas-sintomi relatati mal-mard f'pazjenti adulti b'majelofibrozi primarja, majelofibrozi ta' wara policitemija vera jew majelofibrozi ta' wara tromboċitemija essenjali li qatt ma rċivew inibituri ta' Janus Associated Kinase (JAK) jew ġew ittrattati b'ruxolitinib.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Inrebic għandu jinbada u jiġi mmonitorjat taħt is-superviżjoni ta' tobba b'esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer.

Pożoloġija

Pazjenti li qegħdin fuq trattament b'ruxolitinib, qabel ma jibdew it-trattament b'Inrebic, għandhom inaqqsu bil-mod il-mod u jwaqqfu ruxolitinib skont l-informazzjoni dwar kif jiġi ordnat ruxolitinib.

L-ittestjar fil-linja bażi tal-livelli ta' tijamina (vitamina B1), l-għadd sħiħ tad-demem, il-pannell tal-fwied, l-amilażi/lipażi, in-nitroġenu tal-urea fid-demem (BUN) u l-kreatinina għandhom jinkisbu qabel ma jinbada t-trattament b'Inrebic, perjodikament waqt it-trattament u kif indikat klinikament. It-trattament b'Inrebic m'għandux jinbada f'pazjenti b'defiċjenza tat-tijamina, sakemm il-livelli ta' tijamina jiġu kkoreġuti (ara sezzjoni 4.4). Il-bidu tat-trattament b'Inrebic mhux rakkomandat f'pazjenti b'għadd ta' pjastrini fil-linja bażi ta' inqas minn $50 \times 10^9/L$ u $ANC < 1.0 \times 10^9/L$.

Huwa rakkomandat li l-antiemetiċi profilattiċi jintużaw skont il-prattika lokali għall-ewwel 8 ġimgħat tat-trattament u wara dan jitkomplew kif indikat klinikament (ara sezzjoni 4.4). L-għoti ta' Inrebic ma' ikla b'hafna xaham jista' jnaqqas l-inċidenza ta' nawsja u rimettar.

Id-doża rakkomandata ta' Inrebic hija ta' 400 mg darba kuljum.

It-trattament jista' jitkompla sakemm il-pazjenti jiehdu benefiċċju kliniku. Għandhom jiġu kkunsidrati modifikazzjonijiet fid-doża għal tossiċitajiet ematoloġiċi u mhux ematoloġiċi (Tabella 1). Inrebic għandu jitwaqqaf f'pazjenti li ma jistgħux jittolleraw doża ta' 200 mg kuljum.

Jekk tinqabeż doża, id-doża skedata li jkun imiss għandha tittiehed l-għada. M'għandhomx jittiehdu kapsuli aktar milli suppost biex ipattu għad-doża li tkun inqabżet.

Modifikazzjonijiet fid-doża

Modifikazzjonijiet fid-doża għal tossiċitajiet ematoloġiċi, tossiċitajiet mhux ematoloġiċi u l-ġestjoni tal-enċefalopatija ta' Wernicke (WE) huma murija fit-Tabella 1.

Ġestjoni tad-doża tal-livelli ta' tijamina

Qabel il-bidu tat-trattament u waqt it-trattament, il-livelli ta' tijamina għandhom jirritornaw għal-livelli normali jekk ikunu baxxi. Matul it-trattament, il-pazjenti kollha għandhom jirċievu profilassi b'100 mg tijamina orali kuljum u l-livelli ta' tijamina għandhom jiġu vvalutati.

Modifikazzjonijiet fid-doża b'użu konkomitanti ta' inibituri qawwija ta' CYP3A4

Jekk inibituri qawwija konkomitanti ta' CYP3A4 ma jistgħux jiġu evitati, id-doża ta' Inrebic għandha titnaqqas għal 200 mg. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa (eż. mill-inqas kull ġimgħa) għas-sigurtà (ara sezzjoni 4.4 u 4.5).

F'każijiet fejn l-għoti flimkien ma' inibitur qawwi ta' CYP3A4 jitwaqqaf, id-doża ta' Inrebic għandha tiżdied għal 300 mg darba kuljum matul l-ewwel ġimagħtejn wara li jitwaqqaf l-inibitur ta' CYP3A4 u mbagħad 400 mg darba kuljum wara dan kif ittollerat. Għandhom isiru aġġustamenti addizzjonali tad-doża kif meħtieġ, ibbażati fuq monitoraġġ tas-sigurtà u l-effikaċja relatata ma' Inrebic.

Żieda mill-ġdid fid-doża

Jekk ir-reazzjoni avversa minhabba Inrebic li rriżultat fi tnaqqis fid-doża tiġi kkontrollata b'ġestjoni effettiva u t-tossiċità tiġi solvuta għal mill-inqas 28 jum, il-livell tad-doża jista' jerga' jiżdied mill-ġdid għal livell ta' doża wiehed oġġla kull xahar sal-livell oriġinali tad-doża. Iż-żieda mill-ġdid fid-doża mhix rakkomandata jekk it-tnaqqis fid-doża kien dovut għal tossiċità mhux ematoloġika ta' Grad 4, żieda ta' $\geq$ Grad 3 fl-alanina amminotransferazi (ALT), fl-aspartat amminotransferazi (AST), jew fil-bilirubina totali, jew okkorrenza mill-ġdid ta' tossiċità ematoloġika ta' Grad 4.

Tabella 1: Tnaqqis fid-doża għal tossiċitajiet ematoloġiċi u mhux ematoloġiċi li jidhru bit-trattament u l-ġestjoni tal-enċefalopatija ta' Wernicke

Tossiċità ematoloġika	Tnaqqis fid-doża
Tromboċitopenja ta' Grad 3 bi fsada attiva (għadd ta' pjastrini $< 50 \times 10^9/L$) jew tromboċitopenja ta' Grad 4 (għadd ta' pjastrini $< 25 \times 10^9/L$)	Interrompi d-doża ta' Inrebic sakemm ikun hemm fejqan għal $\leq$ Grad 2 (għadd ta' pjastrini $< 75 \times 10^9/L$) jew għal-linja bażi. Erga' ibda d-doża b'100 mg kuljum inqas mill-aħħar doża mogħtija.
Newtropsenja ta' Grad 4 (għadd assolut ta' newtrofili [ANC] $< 0.5 \times 10^9/L$)	Interrompi d-doża ta' Inrebic sakemm ikun hemm fejqan għal $\leq$ Grad 2 (ANC $< 1.5 \times 10^9/L$) jew għal-linja bażi. Erga' ibda d-doża b'100 mg kuljum inqas mill-aħħar doża mogħtija. Fatturi tat-tkabbir tal-granuloċiti jistgħu jintużaw fid-diskrezzjoni tat-tabib (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).
Anemija ta' Grad 3 u oġhla, trasfużjoni indikata (livell ta' emoglobina < 8.0 g/dL)	Interrompi d-doża ta' Inrebic sakemm ikun hemm fejqan għal $\leq$ Grad 2 (livell ta' emoglobina < 10.0 g/dL) jew għal-linja bażi. Erga' ibda d-doża b'100 mg kuljum inqas mill-aħħar doża mogħtija.
Okkorrenza mill-ġdid ta' tossiċità ematoloġika ta' Grad 4	Twaqqif ta' Inrebic skont id-diskrezzjoni tat-tabib.
Tossiċità mhux ematoloġika	Tnaqqis fid-doża
Nawsja, rimettar jew dijarea ta' $\geq$ Grad 3 li ma jirrispondux għal miżuri ta' appoġġ fi żmien 48 siegħa	Interrompi d-doża ta' Inrebic sakemm ikun hemm fejqan għal $\leq$ Grad 1 jew għal-linja bażi. Erga' ibda d-doża b'100 mg kuljum inqas mill-aħħar doża mogħtija.
ALT/ AST ta' $\geq$ Grad 3 (> 5.0 sa $20.0 \times$ il-limitu ta' fuq tan-normal [ULN]) jew bilirubina (> 3.0 sa 10.0 ULN)	Interrompi d-doża ta' Inrebic sakemm ikun hemm fejqan għal $\leq$ Grad 1 (AST/ALT ($> \text{ULN} - 3.0 \times \text{ULN}$) jew bilirubina ($> \text{ULN} - 1.5 \times \text{ULN}$)) jew għal-linja bażi. Erga' ibda d-doża b'100 mg kuljum inqas mill-aħħar doża mogħtija. Immonitorja l-ALT, l-AST u l-bilirubina (totali u diretta) kull ġimagħtejn għal mill-inqas 3 xhur wara t-tnaqqis fid-doża. Jekk terġa' sseħħ elevazzjoni ta' Grad 3 jew oġhla, waqqaf it-trattament b'Inrebic.
Amilażi / lipaži ta' $\geq$ Grad 3 (> 2.0 sa $5.0 \times \text{ULN}$)	Interrompi d-doża ta' Inrebic sakemm ikun hemm fejqan għal Grad 1 ($> \text{ULN} - 1.5 \times \text{ULN}$) jew għal-linja bażi. Erga' ibda d-doża b'100 mg kuljum inqas mill-aħħar doża mogħtija. Immonitorja l-amilażi / lipaži kull ġimagħtejn għal mill-inqas 3 xhur wara t-tnaqqis fid-doża. Jekk terġa' sseħħ elevazzjoni ta' Grad 3 jew oġhla, waqqaf it-trattament b'Inrebic.
Tossiċitajiet oħra mhux ematoloġiċi ta' $\geq$ Grad 3	Interrompi d-doża ta' Inrebic sakemm ikun hemm fejqan għal $\leq$ Grad 1 jew għal-linja bażi. Erga' ibda d-doża b'100 mg kuljum inqas mill-aħħar doża mogħtija.

Gestjoni tal-livelli ta' tijamina u l-enċefalopatija ta' Wernicke	Tnaqqis fid-doża
Għal livelli ta' tijamina < mill-firxa normali (74 sa 222 nmol/L)* iżda ≥ 30 nmol/L mingħajr sinjali jew sintomi ta' WE	Interrompi t-trattament b'Inrebic. Agħti doża kuljum ta' 100 mg ta' tijamina orali sakemm il-livelli ta' tijamina jerġgħu jiġu għall-firxa normali*. Ikkunsidra li terġa' tibda t-trattament b'Inrebic meta l-livelli ta' tijamina jkunu fil-firxa normali*.
Għal livelli ta' tijamina ta' < 30 nmol/L mingħajr sinjali jew sintomi ta' WE	Interrompi t-trattament b'Inrebic. Ibda t-trattament b'tijamina parenterali f'dożaġġi terapewtiċi sakemm il-livelli ta' tijamina jerġgħu jiġu għall-firxa normali*. Ikkunsidra li terġa' tibda t-trattament b'Inrebic meta l-livelli ta' tijamina jkunu fil-firxa normali*.
Għal sinjali jew sintomi ta' WE irrispettivament mil-livelli ta' tijamina	Waqqaf it-trattament b'Inrebic u immedjatement agħti tijamina parenterali b'dożaġġi terapewtiċi.

* il-firxa normali ta' tijamina tista' tvarja skont il-metodi użati mil-laboratorju.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

Għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever (tnehhija tal-kreatinina [CLcr] 15 mL/min sa 29 mL/min skont Cockcroft-Gault [C-G]), id-doża għandha titnaqqas għal 200 mg. L-ebda modifikazzjoni tad-doża tal-bidu mhi rakkomandata għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif sa moderat (CLcr 30 mL/min sa 89 mL/min skont C-G). Minhabba żieda potenzjali ta' esponiment, pazjenti b'indeboliment tal-kliwi moderat preeżistenti jistgħu jehtieġu monitoraġġ tas-sigurtà mill-inqas ta' kull ġimgħa u jekk meħtieġ, modifikazzjonijiet fid-doża bbażati fuq reazzjonijiet avversi.

Indeboliment tal-fwied

L-ebda modifikazzjoni tad-doża tal-bidu mhi meħtieġa għal pazjenti b'indeboliment ħafif, moderat u sever tal-fwied, abbażi tal-klassifika Child-Pugh.

Anzjani

L-ebda aġġustament addizzjonali fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti anzjani (età ta' > 65 sena).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Inrebic fit-tfal u fl-adolesxenti b'età sa 18-il sena għadhom ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Inrebic huwa għal użu orali.

Il-kapsuli m'għandhomx jinfethu, jinkisru jew jintmagħdu. Huma għandhom jinbelgħu shaħ, preferibbilment mal-ilma, u jistgħu jittieħdu mal-ikel jew mingħajr ikel. L-ghoti ma' ikla b'ħafna xaham jista' jnaqqas l-inċidenza ta' nawsja u rimettar, għalhekk huwa rakkomandat li jittieħed mal-ikel.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1

Tqala (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Encefalopatija, inkluza l-encefalopatija ta' Wernicke

Każijiet ta' enċefalopatija serja u fatali, inkluża dik ta' Wernicke, ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jiehdu Inrebic. L-enċefalopatija ta' Wernicke hija emerġenza newroloġika li tirriżulta minn defiċjenza ta' tijamina (vitamina B1). Sinjali u sintomi tal-enċefalopatija ta' Wernicke jistgħu jinkludu atassija, bidliet fl-istat mentali u oftalmopleġija (eż. nistagmus, diplopja). Kwalunkwe bidla fl-istat mentali, konfużjoni jew indeboliment tal-memorja għandu jqajjem tħassib għal enċefalopatija potenzjali, inkluża dik ta' Wernicke u jwassal għal evalwazzjoni sħiħa li tinkludi eżami newroloġiku, valutazzjoni tal-livelli ta' tijamina u immaġni (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Il-livelli ta' tijamina u l-istat nutrittiv fil-pazjenti għandhom jiġu vvalutati qabel ma jinbeda t-trattament b'Inrebic. It-trattament b'Inrebic m'għandux jinbeda f'pazjenti b'defiċjenza ta' tijamina. Qabel il-bidu tat-trattament, il-livelli ta' tijamina għandhom jiġu rritornati għal-livelli normali jekk huma baxxi. Matul it-trattament, il-pazjenti kollha għandhom jirċievu profilassi b'tijamina orali u l-livell ta' tijamina għandhom jiġu vvalutati kif indikat klinikament. Jekk tiġi suspettata enċefalopatija, it-trattament b'Inrebic għandu jiġi mwaqqaf b'mod immedjat u t-trattament parenterali bit-tijamina għandu jinbeda waqt li tevalwa l-kawżi kollha possibbli. Il-pazjenti għandhom jiġu mmoniterjati sakemm is-sintomi jiġu mfejqa jew imtejba u l-livelli ta' tijamina jkunu nnormalizzaw (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Anemija, tromboцитopenja u newtropenja

Trattament b'Inrebic jista' jikkawża anemija, tromboċitopenja u newtropenja. L-għadd shiħ tad-demm għandu jinkiseb fil-linja bażi, perjodikament waqt it-trattament u kif indikat klinikament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8). Inrebic ma ġiex studjat f'pazjenti b'għadd ta' pjastrini ta' $< 50 \times 10^9/L$ u ANC $< 1.0 \times 10^9/L$ fil-linja bażi.

Anemija

L-anemija generalment isseħħ fl-ewwel 3 xhur tat-trattament. Pazjenti b'livell ta' emoglobina taħt 10.0 g/dL fil-bidu tat-terapija għandhom aktar probabbiltà li jiżviluppaw anemija ta' Grad 3 jew aktar waqt it-trattament u għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa (eż. darba fil-gimgha għall-ewwel xahar sakemm jitjiebu l-livelli tal-emoglobina). Pazjenti li jiżviluppaw anemija jistgħu jeħtieġu trasfużjonijiet tad-demem. Ikkunsidra tnaqqis fid-doża għal pazjenti li jiżviluppaw anemija partikolarment għal dawk li jsiru dipendenti fuq trasfużjoni taċ-ċelluli ħomor tad-demem (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Tromboцитopenja

Tromboċitopenja ġeneralment isseħħ fl-ewwel 3 xhur tat-trattament. Pazjenti b'għadd baxx ta' pjastrini ($< 100 \times 10^9/L$) fil-bidu tat-terapija għandhom aktar probabbiltà li jiżviluppaw tromboċitopenja ta' Grad 3 jew aktar waqt it-trattament u għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa (eż. darba fil-gimgha għall-ewwel xahar sakemm jitjieb l-għadd tal-pjastrini) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8). Tromboċitopenja hija ġeneralment reversibbli u normalment tiġi ġestita bi trattament ta' appoġġ bħal interruzzjonijiet tad-doża, tnaqqis fid-doża u/jew trasfużjonijiet tal-pjastrini jekk meħtieġ. Il-pazjenti għandhom ikunu konxji taż-żieda fir-riskju ta' fsada assoċjata ma' tromboċitopenja.

Newtrogenja

In-newtropenja kienet ġeneralment riversibbli u ġiet ġestita billi temporanjament twaqqaf Inrebic (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Avvenimenti gastrointestinali

Nawsja, rimettar u dijarea huma fost l-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti f'pazjenti ttrattati b'Inrebic. Ħafna mir-reazzjonijiet avversi huma ta' Grad 1 jew 2 u tipikament isehhu fl-ewwel gimgħtejn tat-trattament. Ikkunsidra li tipprovdi terapija antiemetika profilattika xierqa (eż. antagonisti tar-riċettur 5-HT3) waqt it-trattament b'Inrebic. Ittratta d-dijarea bi prodotti mediċinali

kontra d-dijarea fil-pront malli jibdw is-sintomi. Għal każijiet ta' nawwsja, rimettar, u dijarea ta' Grad 3 jew ogħla li ma jirrispondux għal miżuri ta' appoġġ fi żmien 48 siegħa, id-doża ta' Inrebic għandha tiġi interrotta sakemm ikun hemm fejqan għal Grad 1 jew inqas/linja bażi. Id-doża għandha terġa' tinbeda b'100 mg kuljum inqas mill-aħħar doża mogħtija. Il-livelli ta' tjamina għandhom jiġu mmonitorjati u jirritornaw għal-livelli normali kif meħtieġ (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Tossicità epatika

Żidiet ta' ALT u AST ġew irrappurtati bi trattament b'Inrebic u ġie rrappurtat każ wieħed ta' insuffiċjenza epatika. Il-pazjenti għandu jkollhom il-funzjoni epatika tagħhom immonitorjata fil-linja bażi, mill-inqas kull xahar għall-ewwel 3 xhur, perjodikament waqt it-trattament u kif indikat klinikament. Wara li tiġi osservata tossiċità, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-inqas kull ġimagħtejn sakemm ikun hemm fejqan. Iż-żidiet ta' ALT u AST kienu ġeneralment reversibbli b'modifikazzjonijiet fid-doża jew twaqqif permanenti tat-trattament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Żieda fl-amilażi/lipazi

Żidiet ta' amilażi u/jew lipazi ġew irrappurtati bi trattament ta' Inrebic u ġie rrappurtat każ wieħed ta' pankreatite. Il-pazjenti għandu jkollhom l-amylase u l-lipase tagħhom immonitorjati fil-linja bażi, tal-inqas kull xahar għall-ewwel 3 xhur, perjodikament waqt it-trattament u kif indikat klinikament. Wara li tiġi osservata tossiċità, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-inqas kull ġimagħtejn sakemm tiġi solvuta. Għal amylase u/jew lipase ta' Grad 3 jew ogħla, huma rakkomandati modifikazzjonijiet fid-doża (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Kreatinina elevata

Żidiet fil-kreatinina ġew irrappurtati bi trattament b'Inrebic (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandu jkollhom il-livelli tal-kreatinina tagħhom immonitorjati fil-linja bażi, mill-inqas kull xahar għall-ewwel 3 xhur, perjodikament waqt it-trattament u kif indikat klinikament. Għal indeboliment sever tal-kliwi (CLcr 15 mL/min sa 29 mL/min skont C-G), huma rakkomandati modifikazzjonijiet fid-doża (ara sezzjoni 4.2).

Interazzjonijiet

L-ġhoti konkomitanti ta' Inrebic ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 iżid l-esponiment għal Inrebic. Żieda fl-esponiment ta' Inrebic tista' żżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi. Minflok inibituri qawwija ta' CYP3A4, ikkunsidra terapiji alternattivi li ma jinibixxux bil-qawwa l-attività ta' CYP3A4. Jekk inibituri qawwija ta' CYP3A4 ma jistgħux jiġu sostitwiti, id-doża ta' Inrebic għandha titnaqqas meta tingħata ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4, (eż. ketoconazole, ritonavir). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa (eż. mill-inqas kull ġimgħa) għas-sigurtà. L-ġhoti kongunt fit-tul ta' inibitur moderat ta' CYP3A4 jista' jeħtieġ monitoraġġ mill-qrib tas-sigurtà u jekk ikun meħtieġ, modifiki fid-doża bbażati fuq reazzjonijiet avversi (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

Aġenti li jinibixxu simultanjament CYP3A4 u CYP2C19 (eż. fluconazole, fluvoxamine) jew il-kombinazzjoni ta' inibituri ta' CYP3A4 u CYP2C19 jistgħu jżidu l-esponiment għal Inrebic. Għalhekk, il-pazjenti li jieħdu inibituri doppji konkomitanti ta' CYP3A4 u CYP2C19 għandu mnejn ikunu jeħtieġu monitoraġġ tas-sigurtà aktar intensiv u jekk meħtieġ, modifiki fid-doża ta' Inrebic abbażi tar-reazzjonijiet avversi (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

Aġenti li jinduċu b'mod qawwi jew moderat CYP3A4 (eż. phenytoin, rifampicin, efavirenz) jistgħu jnaqqsu l-esponiment għal Inrebic u għandhom jiġu evitati f'pazjenti li qed jirċievu Inrebic (ara sezzjoni 4.5).

Jekk Inrebic għandu jingħata flimkien ma' substrat ta' CYP3A4 (eż. midazolam, simvastatin), CYP2C19 (eż. omeprazole, S-mephenytoin) jew CYP2D6 (eż. metoprolol, dextromethorphan), għandhom isiru modifikazzjonijiet fid-doża tal-mediċini mogħtija flimkien kif meħtieġ b'monitoraġġ mill-qrib tas-sigurtà u tal-effikaċja (ara sezzjoni 4.5).

Jekk Inrebic għandu jingħata flimkien ma' sustanzi li jiġu eliminati mill-kliewi permezz tat-trasportatur katjoniku organiku (OCT, organic cation transporter)² u l-proteina ta' estrużjoni ta' hafna mediċini u tossini (MATE, multidrug and toxin extrusion)^{1/2}-K (eż. metformin), għandu jkun hemm kawtela u għandha ssir modifika tad-doża skont il-bżonn (ara sezzjoni 4.5).

L-użu konkomitanti ta' fatturi ta' tkabbir ematopojetiku ma' Inrebic ma' għex studjat. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dawn l-għoti flimkien mhumiex magħrufa (ara sezzjoni 4.5 u 4.2).

Avvenimenti kardijaċi avversi maġġuri (MACE, major adverse cardiac events)

Fi studju kbir randomizzat ikkontrollat b'mod attiv ta' tofacitinib (inibitur ieħor ta' JAK) f'pazjenti b'artrite rewmatojde ta' 50 sena jew aktar li għandhom mill-inqas fattur ta' riskju kardjovaskulari wiehed addizzjonali, rata oghla ta' avvenimenti kardjovaskulari avversi maġġuri (MACE), definiti bħala mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku (MI, myocardial infarction) mhux fatali u puplesija mhux fatali, kienet osservata b'tofacitinib meta mqabbel ma' inibituri ta' TNF.

Avvenimenti ta' MACE ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu Inrebic. Qabel ma tinbeda jew titkompla t-terapija b'Inrebic, il-benefiċċji u r-riskji għall-pazjent individwali għandhom jiġu kkunsidrati b'mod partikolari f'pazjenti ta' 65 sena jew aktar, pazjenti li jpejpu jew li kien ilhom ipejpu fil-passat, u pazjenti bi storja ta' mard kardjovaskulari aterosklerotiku jew fatturi oħra ta' riskju kardjovaskulari.

Trombożi

Fi studju kbir randomizzat ikkontrollat b'mod attiv ta' tofacitinib (inibitur ieħor ta' JAK) f'pazjenti b'artrite rewmatojde ta' 50 sena jew aktar li għandhom mill-inqas fattur ta' riskju kardjovaskulari wiehed addizzjonali, rata oghla dipendenti fuq id-doża ta' avvenimenti tromboemboliċi fil-vini (VTE, venous thromboembolic events) li tinkludi trombożi tal-vini fil-fond (DVT, deep venous thrombosis) u emboliżmu pulmonari (PE, pulmonary embolism) kienet osservata b'tofacitinib meta mqabbel ma' inibituri ta' TNF.

Avvenimenti ta' trombożi tal-vini fil-fond (DVT, deep venous thrombosis) u emboliżmu pulmonari (PE, pulmonary embolism) ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu Inrebic. Qabel ma tinbeda jew titkompla t-terapija b'Inrebic, il-benefiċċji u r-riskji għall-pazjent individwali għandhom jiġu kkunsidrati b'mod partikolari f'pazjenti b'fatturi kardjovaskulari (ara wkoll sezzjoni 4.4 "Avvenimenti kardjovaskulari avversi maġġuri (MACE)").

F'pazjenti b'fatturi ta' riskju ta' VTE magħrufa minbarra fatturi ta' riskju kardjovaskulari jew ta' tumuri malinni, Inrebic għandu jintuża b'kawtela. Fatturi ta' riskju ta' VTE minbarra fatturi ta' riskju kardjovaskulari jew ta' tumuri malinni jinkludu VTE preċedenti, pazjenti li jkun għaddejjin minn kirurgija maġġuri, immobilizzazzjoni, użu ta' kontraċettivi ormonali kkombinati jew terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni, u disturb ta' koagulazzjoni li jintiret.

Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati mill-ġdid perijodikament waqt it-trattament b'Inrebic biex jiġi vvalutat jekk hemmx bidliet fir-riskju ta' VTE.

Evalwa minnufih pazjenti b'sinjali u sintomi ta' VTE u waqqaf Inrebic f'pazjenti b'suspett ta' VTE, irrispettivament mid-doża.

Tumuri malinni sekondarji

Fi studju kbir randomizzat ikkontrollat b'mod attiv ta' tofacitinib (inibitur ieħor ta' JAK) f'pazjenti b'artrite rewmatojde ta' 50 sena jew aktar li għandhom mill-inqas fattur ta' riskju kardjovaskulari wiehed addizzjonali, rata oghla ta' tumuri malinni, partikolarment kanċer tal-pulmun, limfoma u kanċer tal-ġilda mhux melanoma (NMSC, non-melanoma skin cancer) kienet osservata b'tofacitinib meta mqabbel ma' inibituri ta' TNF.

Linfoma u tumuri malinni ohra ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu inibituri ta' JAK, li jinkludu Inrebic. Qabel ma tinbeda jew titkompla t-terapija b'Inrebic, il-benefiċċji u r-riskji għall-pazjent individwali għandhom jiġu kkunsidrati b'mod partikolari f'pazjenti ta' 65 sena jew aktar u pazjenti li jpejpu jew li kien ilhom ipejpu għal żmien twil fil-passat.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

L-esperjenza fil-grupp tal-età ta' 75 sena u aktar hija limitata. Fi studji kliniċi, 13.8 % (28/203) tal-pazjenti ttrattati b'Inrebic kellhom 75 sena u aktar u reazzjonijiet avversi serji u reazzjonijiet avversi li wasslu għat-twaqqif tat-trattament sehhew aktar ta' spiss.

Eċċipjenti

Il-kapsuli ta' Inrebic fihom anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

L-effett ta' prodotti mediċinali ohra fuq fedratinib

In vitro fedratinib huwa metabolizzat minn CYPs multipli bil-kontribuzzjoni predominanti minn CYP3A4 u b'kontribuzzjoni inqas minn CYP2C19, u monoossigenażijiet li fihom flavin (FMOs).

Inibituri qawwija u moderati ta' CYP3A4

L-ghoti flimkien ta' ketoconazole (inibitur qawwi ta' CYP3A4: 200 mg darbtejn kuljum) ma' doża waħda ta' fedratinib (300 mg) żied l-erja taħt il-kurva tal-ħin mal-koncentrazzjoni tal-plażma ta' fedratinib minn ħin żero għal infinità (AUC_{inf}) b'madwar 3 darbiet. (ara sezzjoni 4.2).

Abbażi ta' simulazzjonijiet farmakokinetiċi bbażati fuq il-fiżjoloġija (PBPK), l-ghoti flimkien ta' inibituri moderati ta' CYP3A4, erythromycin (500 mg tliet darbiet kuljum) jew diltiazem (120 mg darbtejn kuljum), ma' fedratinib 400 mg darba kuljum huwa mistenni li jżid l-AUC ta' fedratinib fi stat fiss b'1.1 darbiet. Ir-reazzjonijiet avversi wara għoti flimkien fit-tul ta' inibitur moderat ta' CYP3A4 ma jistgħux jiġu esklużi.

Inibizzjoni simultanja ta' CYP3A4 u CYP2C19

L-ghoti flimkien ta' fluconazole (inibitur doppju ta' CYP3A4 u CYP2C19, 200 mg darba kuljum) ma' doża waħda ta' fedratinib (100 mg) żied l-AUC_{inf} ta' fedratinib b'1.7 darbiet.

Abbażi tas-simulazzjonijiet tal-PBPK, l-ghoti ta' fluconazole (200 mg darba kuljum) flimkien ma' fedratinib 400 mg darba kuljum huwa mbassar li jżid l-AUC ta' fedratinib fl-istat fiss b'1.5 darbiet. Minhabba ż-żieda potenzjali fl-esponiment ta' fedratinib, il-pazjenti li jieħdu inibituri doppji konkomitanti ta' CYP3A4 u CYP2C19 għandu mnejn ikunu jeħtieġu monitoraġġ tas-sigurtà aktar intensiv u jekk meħtieġ, modifiki fid-doża ta' Inrebic abbażi tar-reazzjonijiet avversi (ara sezzjoni 4.2).

Indutturi qawwija u moderati ta' CYP3A4

L-ghoti flimkien ta' rifampicin (induttur qawwi ta' CYP3A4: 600 mg darba kuljum) jew efavirenz (induttur moderat ta' CYP3A4: 600 mg darba kuljum) b'doża waħda ta' fedratinib (500 mg) AUC_{inf} imnaqqas ta' fedratinib b'madwar 80 % jew 50 %, rispettivament.

Inibituri tal-pompa tal-proton

L-ghoti flimkien ta' pantoprazole (inibitur tal-pompa tal-proton: 40 mg kuljum) ma' doża waħda ta' fedratinib (500 mg) żied l-AUC_{inf} ta' fedratinib sa punt klinikament insinifikanti (b'1.15 darbiet). Għalhekk, żieda fil-pH gastriku mhix mistennija li jkollha impatt klinikament sinifikanti fuq l-esponiment għal fedratinib u l-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għall-ghoti konkomitanti ta' fedratinib ma' aġenti li jżidu l-pH gastriku.

L-effett ta' fedratinib fuq prodotti mediċinali oħra

Effetti fuq l-enzimi: Substrati ta' CYP3A4, CYP2C19 jew CYP2D6

Għoti konkomitanti ta' fedratinib mas-sustrat ta' CYP3A4, midazolam (2 mg), is-sustrat ta' CYP2C19, omeprazole (20 mg), u s-sustrat ta' CYP2D6, metoprolol (100 mg), iżid l-AUC_{inf} ta' midazolam, omeprazole, u metoprolol bi 3.8, 2.8, 1.8 darbiet u l-oġġla konċentrazzjonijiet (C_{max}) b'1.8, 1.1 u 1.6 darbiet, rispettivament. Għalhekk, modifikazzjonijiet fid-doża ta' prodotti mediċinali li huma substrati ta' CYP3A4, CYP2C19, jew CYP2D6 għandhom isiru kif meħtieġ b'monitoraġġ mill-qrib tas-sigurtà u tal-effikaċja.

Effetti fuq it-trasportaturi

Fi studji *in vitro*, fedratinib jinibixxi P-glycoprotein (P-gp), proteina tar-reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP), MATE1, MATE2-K, organic anion transporting polypeptide (OATP)1B1, OATP1B3 u OCT2. L-għoti flimkien ta' doża waħda ta' fedratinib (600 mg) flimkien ma' doża waħda ta' digoxin (sustrat ta' P-gp: 0.25 mg), rosuvastatin (sustrat ta' OATP1B1/1B3 u BCRP: 10 mg), u metformin (sustrat ta' OCT2 u MATE1/2-K: 1000 mg) ma kellu l-ebda sinifikat kliniku fuq l-AUC_{inf} ta' digoxin, rosuvastatin, u metformin. It-tneħħija ta' metformin mill-kliewi naqset b'36 % fil-preżenza ta' fedratinib. L-effett farmakodinamiku ta' metformin li jnaqqas il-glucose jidher imnaqqas fil-preżenza ta' fedratinib, bl-AUC_{0-3h} tal-glucose 17 % oġġla. Għandu jkun hemm kawtela u għandhom isiru bidliet fid-doża skont kif meħtieġ għal sustanzi li jitneħħew mill-kliewi permezz ta' OCT2 u MATE1/2-K.

Fatturi ta' tkabbir ematopojetiku

L-użu konkorrenti ta' fatturi ta' tkabbir ematopojetiku u fedratinib ma ġiex studjat. Mhuwiex magħruf jekk l-inibizzjoni tal-JAK minn fedratinib tnaqqasx l-effikaċja tal-fatturi ta' tkabbir ematopojetiku jew jekk il-fatturi ta' tkabbir ematopojetiku jaffettwawx l-effikaċja ta' fedratinib (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jiġu avżati biex jevitaw li joħorġu tqal waqt li jkun qed jirċievu Inrebic u għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b'Inrebic u għal mill-inqas xahar wara l-aħħar doża.

Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' Inrebic f'nisa tqal. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3); l-esponiment f'dawn l-istudji kien inqas mill-esponiment uman bid-doża rakkomandata. Abbażi tal-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, Inrebic jista' jikkawża ħsara lill-fetu. Inrebic jappartjeni għal klassi ta' mediċini, inibituri ta' JAK, li ntweru f'firien u fniek tqal li jikkawża mortalità embrijo-fetali u teratoġenicità f'esponimenti klinikament rilevanti. Inrebic m'għandux jingħata waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3). Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt u tal-inqas xahar wara it-trattament. Jekk Inrebic jintuża waqt it-tqala, jew jekk il-pazjenta toħroġ tqala waqt li tkun qed tiegħu dan il-prodott mediċinali, il-pazjenta għandha tingħata parir dwar ir-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddigh

Mhux magħruf jekk fedratinib/metaboliti humiex eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-tarbija li tkun qed titredda' mhux eskluż.

In-nisa m'għandhomx ireddegħu waqt it-trattament b'Inrebic u għal mill-inqas xahar wara l-aħħar doża ta' Inrebic.

Fertilità

M'hemmx dejta fil-bniedem dwar l-effett ta' fedratinib fuq il-fertilità. M'hemmx dejta dwar l-effetti fuq il-fertilità fl-annimali f'livelli ta' esponiment klinikament rilevanti (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Inrebic għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Pazjenti li jesperjenzaw sturdament wara li jkunu ħadu Inrebic għandhom joqogħdu lura milli jsuqu jew iħaddmu magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-informazzjoni ġenerali dwar is-sigurtà ta' Inrebic giet ivvalutata f'608 pazjenti li rċevew dożi kontinwi ta' Inrebic fi studji kliniċi ta' Fażi 1, 2 u 3.

Majelofibrozi primarja jew sekondarja (JAKARTA, JAKARTA2, ARD11936)

Fi studji kliniċi ta' pazjenti b'majelofibrozi primarja (MF), majelofibrozi ta' wara policitemija vera (MF ta' wara PV), jew majelofibrozi ta' wara tromboċitemija essenzjali (MF ta' wara ET), ittrattati b'Inrebic 400 mg (N = 203), inkluzi pazjenti li qabel kienu esposti għal ruxolitinib (N = 97; JAKARTA2), l-esponiment medjan kien ta' 35.6 ġimgħat (medda 0.7 sa 114.6 ġimgħat) u n-numru medjan ta' ċikli (ċiklu 1 = 28 jum) mibdija kien ta' 9 ċikli. Tlieta u sittin fil-mija minn 203 pazjenti kienu esposti għal 6 xhur jew aktar u 38 % kienu esposti għal 12-il xahar jew aktar.

Fost l-203 pazjenti b'MF ittrattati b'doża ta' 400 mg ta' Inrebic fl-istudji kliniċi, ir-reazzjonijiet avversi mhux ematoloġiċi l-aktar frekwenti kienu dijarea (67.5 %), nawsja (61.6 %), u rimettar (44.8 %). L-aktar reazzjonijiet avversi ematoloġiċi frekwenti kienu anemija (99.0 %) u tromboċitopenja (68.5 %) ibbażati fuq valuri tal-laboratorju (Tabella 2). L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti serji f'pazjenti b'MF ittrattati b'400 mg kienu anemija (2.5 % ibbażata fuq avvenimenti avversi rappurtati u mhux valuri tal-laboratorju) u dijarea (1.5 %). Waqfien permanenti minħabba avveniment avvers irrispettivament mill-kawżalità seħħ f'24 % tal-pazjenti li rċevew 400 mg ta' Inrebic.

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi minn studji kliniċi għat-tul ta' żmien kollu tat-trattament (Tabella 2) huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi ta' MedDRA. Fi ħdan kull klassi tas-sistemi u tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont il-frekwenza, bl-aktar reazzjonijiet frekwenti l-ewwel. Il-frekwenzi huma definiti kif ġej: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$), u mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli).

Tabella 2: Ir-reazzjonijiet avversi kollha skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u t-terminu ppreferut

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Reazzjoni avversa	Il-gradi kollha tal-frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina	Komuni hafna
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Anemija ^a	Komuni hafna
	Tromboċitopenja ^a	Komuni hafna
	Newtropsenja ^a	Komuni hafna
	Fsada ^b	Komuni hafna
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Żieda fil-lipaži ^a	Komuni hafna
	Żieda fl-amilaži ^a	Komuni hafna
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħigh ta' ras	Komuni hafna
	Enċefalopatija ta' Wernicke	Komuni
	Sturdament	Komuni
Disturbi vaskulari	Pressjoni għolja	Komuni
Disturbi gastrointestinali	Dijarea	Komuni hafna
	Rimettar	Komuni hafna
	Nawsja	Komuni hafna
	Stitikezza	Komuni hafna
	Dispepsja	Komuni
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Żieda fl-alanina amminotransferazi ^a	Komuni hafna
	Żieda fl-aspartat amminotransferazi ^a	Komuni hafna
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Ugħigh fl-għadam	Komuni
	Spazmi tal-muskoli	Komuni hafna
	Ugħigh fl-estremitàjiet	Komuni
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja	Żieda fil-kreatinina tad-demem ^a	Komuni hafna
	Disurja	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Għeja/ Asteniya	Komuni hafna
Investigazzjonijiet	Żieda fil-piż	Komuni

MedDRA = Dizzjunarju mediku ta' attivitajiet regolatorji

SMQ = Mistoqsija Standardizzata ta' MedDRA (grupp ta' diversi termini ppreferuti mill-MedDRA biex jinftehem kuncett mediku).

^a Il-frekwenza hija bbażata fuq il-valur tal-laboratorju.

^b Il-fsada tinkludi kwalunkwe tip assoċjat ma' tromboċitopenja li ttegieg intervent kliniku. Il-fsada hija evalwata bl-użu tal-SMQ għat-termini ta' emorraġija tal-MedDRA (kamp ta' applikazzjoni wiesja').

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Enċefalopatija, inkluża dik ta' Wernicke

Każijiet serji ta' enċefalopatija, inkluż każ stabbilit 1 ta' Wernicke, ġew irrappurtati f' 1.3 % (8/608) tal-pazjenti ttrattati b' Inrebic fi studji kliniċi; 7 pazjenti kienu qed jiehdu Inrebic b' 500 mg kuljum qabel il-bidu ta' sejbiet newroloġiċi u kellhom fatturi predisponenti bħal malnutrizzjoni, avvenimenti gastrointestinali avversi, u fatturi ohra ta' riskju li jistgħu jwasslu għal defiċjenza ta' tjamina. Pazjent

wiehed ittrattat b'Inrebic b'400 mg ġie deċiż li kellu enċefalopatija epatika. Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti fiequ b'xi sintomi newroloġiċi residwi inkluż telf ta' memorja, indeboliment konjittiv u sturdament, ħlief għal każ fatali wiehed (1/608; 0.16 %). Dan kien pazjent b'kanċer tar-ras u tal-ghonq, b'metastasi fil-moħħ, b'diffikultà biex jiekol, u telf ta' piż li rċieva fedratinib 500 mg fi studju għal indikazzjoni oħra (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4 għal gwida ta' monitoraġġ u ġestjoni u sezzjoni 4.9).

Fi studju randomizzat ta' wara t-tqegħid fis-suq kkontrollat (FEDR-MF-002) ta' fedratinib kontra l-aqwa terapija disponibbli (BAT, *best available therapy*), l-inċidenza ta' livelli ta' tijamina taħt il-limitu aktar baxx tan-normal (< 70 nmol/L) kienet ta' 20.9% għal fedratinib kontra 4.5% għal BAT. Ma ġewx osservati livelli ta' tijamina ta' < 30 nmol/L fl-istudju. Iż-żmien medjan għall-ewwel livell ta' tijamina baxx wara l-bidu ta' fedratinib kien ta' 29.5 jum. Il-frekwenza ta' livelli baxxi ta' tijamina f'parteċipanti li kienu qed jirċievu Fedratinib kienet ta' 4.8% f'dawk li kienu qed jirċievu 100 mg supplimentazzjoni ta' tijamina orali kuljum kontra 23.9% f'dawk li ma kinux qed jirċievu supplimentazzjoni ta' tijamina.

Tossiċità gastrointestinali

Nawsja, rimettar u dijarea huma fost l-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti f'pazjenti ttrattati b'Inrebic. F'pazjenti b'MF ittrattati b'400 mg ta' Inrebic, dijarea seħħet fi 68 % tal-pazjenti, nawjsja fi 62 % tal-pazjenti, u rimettar f'45 % tal-pazjenti. Dijarrea, nawjsja u rimettar ta' Grad 3, seħħew f'5 %, 0.5 % u 2 % tal-pazjenti, rispettivament. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' kwalunkwe grad ta' nawjsja, rimettar u dijarea kien ta' jumejn, b'75 % tal-każijiet li seħħu fi żmien 3 ġimgħat mill-bidu tat-trattament. Interruzzjonijiet tad-doża u tnaqqis fid-doża minhabba tossiċità gastrointestinali kienu rrappurtati fi 11 % u 9% tal-pazjenti, rispettivament. It-twaqqif permanenti ta' 400 mg Inrebic seħħ minhabba t-tossiċità gastrointestinali f'4 % tal-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4 għal gwida ta' monitoraġġ u ġestjoni).

Anemija

F'pazjenti b'majelofibrozi primarja jew sekondarja ttrattati b'400 mg ta' Inrebic, 52 % tal-pazjenti żviluppaw anemia ta' Grad 3. Iż-żmien medjan għall-ewwel bidu ta' avveniment ta' anemia ta' Grad 3 kien madwar 60 jum b'75 % tal-każijiet li seħħu fi żmien 4 xhur mill-bidu tat-trattament. Trasfużjonijiet ta' ċelluli homor tad-demem ingħataw lil 58 % tal-pazjenti ttrattati b'400 mg ta' Inrebic u t-twaqqif permanenti ta' 400 mg Inrebic seħħ minhabba anemia f'1.5 % tal-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4 għal gwida ta' monitoraġġ u ġestjoni).

Tromboċitopenja

F'pazjenti b'majelofibrozi primarja jew sekondarja ttrattati b'400 mg ta' Inrebic, 14 % u 9 % tal-pazjenti żviluppaw tromboċitopenja ta' Grad 3 u Grad 4 rispettivament. Iż-żmien medjan għall-ewwel bidu ta' tromboċitopenja ta' Grad 3 jew 4 kien ta' madwar 70 jum b'75 % tal-każijiet li seħħu fi żmien 7 xhur mill-bidu tat-trattament. Trasfużjonijiet tal-pjastrini ngħataw lil 9 % tal-pazjenti ttrattati b'400 mg ta' Inrebic. Fsada (assoċjata ma' tromboċitopenja), li kienet teħtieġ intervent kliniku seħħet fi 11 % tal-pazjenti. It-twaqqif permanenti tat-trattament minhabba tromboċitopenja seħħ fi 3 % tal-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4 għal gwida ta' monitoraġġ u ġestjoni).

Newtropsenja

Newtropsenja ta' Grad 4 seħħet fi 3.5 % tal-pazjenti u l-interruzzjoni tad-doża minhabba n-newtropsenja kienet irrapportata f'0.5% tal-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4 għal gwida ta' monitoraġġ u ġestjoni).

Tossiċità epatika

Żidiet fl-ALT u fl-AST (il-Gradi kollha) seħħew fi 52 % u 59 %, rispettivament, bi Grad 3 jew 4 fi 3 % u 2 %, rispettivament, tal-pazjenti ttrattati b'400 mg ta' Inrebic. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' żieda fit-transaminases ta' kwalunkwe Grad kien madwar xahar, b'75 % tal-każijiet li seħħu fi żmien 3 xhur mill-bidu tat-trattament (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4 għal gwida ta' monitoraġġ u ġestjoni).

Żieda fl-amilażi/lipaži

Żidiet fl-amilażi u/jew lipaži (il-Gradi kollha) sehhew f'24 % u 40 %, rispettivament, tal-pazjenti b'MF ittrattati b'Inrebic. Hafna minn dawn l-avvenimenti kienu ta' Grad 1 jew 2, bi Grad 3/4 fi 2.5 % u 12 %, rispettivament (ara sezzjoni 4.2). Iż-żmien medjan għall-bidu ta' żieda fl-amilażi jew lipaži ta' kwalunkwe Grad kien ta' 16-il jum, b'75 % tal-każijiet li seħhu fi żmien 3 xhur mill-bidu tat-trattament. Waqfien permanenti tat-trattament minhabba żieda fl-amilażi u/jew lipaži seħh f'1.0 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievu 400 mg ta' Inrebic (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4 għal gwida ta' monitoraġġ u ġestjoni).

Żieda fil-kreatinina

Żidiet fil-kreatinina (il-Gradi kollha), sehhew f'74 % tal-pazjenti b'MF li kienu qed jiehdu 400 mg ta' Inrebic. Dawn iż-żidiet kienu ġeneralment avvenimenti ta' Grad 1 jew 2 minghajr sintomi, b'żidiet ta' Grad 3 li ġew osservati fi 3 % tal-pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu ta' żieda fil-kreatinina ta' kwalunkwe Grad kien ta' 27 jum, b'75 % tal-każijiet li seħhu fi żmien 3 xhur mill-bidu tat-trattament. Interruzzjonijiet tad-doża u tnaqqis fid-doża minhabba żieda fil-kreatinina kienu rrapportati f'1% u 0.5 % tal-pazjenti, rispettivament. Waqfien permanenti tat-trattament minhabba żieda fil-kreatinina seħh f'1.5 % tal-pazjenti ttrattati b'400 mg Inrebic (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali inniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-esperjenza b'doża eċċessiva ta' Inrebic hi limitata. Waqt studji kliniċi ta' Inrebic f'pazjenti b'majelofibrozi, id-doži żdiedu sa 600 mg kuljum inkluża doża eċċessiva aċċidentali 1 ta' 800 mg. B'doži 'l fuq minn 400 mg, tossiċità gastrointestinali, għeja u sturdament kif ukoll anemija u tromboċitopenja kellhom it-tendenza li jseħhu b'mod aktar komuni. F'*data* ta' studji kliniċi miġbura, l-enċefalopatija inkluża l-enċefalopatija ta' Wernicke kienet assoċjata ma' doži ta' 500 mg. Fil-każ ta' doża eċċessiva, m'għandux jingħata aktar Inrebic; l-individwu għandu jiġi mmonitorjat klinikament u għandhom jittiehdu miżuri ta' appoġġ kif indikat klinikament.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, inibituri tal-proteina kinażi, Kodiċi ATC: L01EJ02

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Fedratinib huwa inibitur tal-kinaza b'attività kontra Kinażi 2 Assoċjata ma' Janus (JAK2) tat-tip li tinstab fin-natura u attivata b'mod mutazzjonali u kinażi 3 tat-tirożina bħal FMS (FLT3). Fedratinib huwa inibitur selettiv ta' JAK2 b'attività inibitorja oghla għal JAK2 fuq il-membri tal-familja JAK1, JAK3 u TYK2. Fedratinib naqqas il-fosforilazzjoni tal-proteini tat-trasduttur tas-sinjal u l-attivatur ta' traskrizzjoni (STAT3/5) medjata minn JAK2, inibixxa l-proliferazzjoni taċ-ċellula malinna *in vitro* u *in vivo*.

Effetti farmakodinamiċi

Fedratinib jinibixxi l-fosforilazzjoni ta' trasduttur tas-sinjal u l-attivatur ta' traskrizzjoni (STAT)3 ikkaġunata minn ċitokina fid-demmi shiħ minn pazjenti b'majelofibrozi. Għoti ta' doża

wahda ta' 300, 400, jew 500 mg ta' fedratinib irrizulta f'inibizzjoni massima tal-fosforilazzjoni ta' STAT3 madwar saghtejn wara li ttiehed id-dożagġ, b'valuri li jirritornaw qrib il-linja bażi f'24 siegħa. Livelli simili ta' inibizzjoni nkisbu f'PK ta' stat fiss f'ċiklu 1 jum 15, wara għoti ta' 300, 400 jew 500 mg ta' fedratinib kuljum.

Effikaċja klinika u sigurtà

Saru żewġ studji kliniċi ewlenin (JAKARTA u JAKARTA2) f'pazjenti bil-majelofibrozi. JAKARTA kien studju ta' Fażi 3 randomizzat, ikkontrollat bi placebo f'pazjenti li qatt ma kienu riċview inibituri ta' JAK. JAKARTA2 kien studju ta' ferġha wahda f'pazjenti li ġew ittrattati b'ruxolitinib.

JAKARTA: Pazjenti b'majelofibrozi li ma qatt ma kienu riċview inibituri ta' JAK

JAKARTA kien studju ta' Fażi 3 double-blind, randomizzat, ikkontrollat bi placebo f'pazjenti b'majelofibrozi ta' riskju intermedju 2 jew riskju għoli, majelofibrozi ta' wara policitemija vera jew majelofibrozi ta' wara tromboċitemija essenżjali bi splenomegalija u għadd ta' pjastrini $\geq 50 \times 10^9/L$. Total ta' 289 pazjent ġew magħżula b'mod każwali biex jirċievu jew Inrebic 500 mg (N = 97), 400 mg (n = 96) jew placebo (n = 96) darba kuljum għal mill-inqas 24 ġimgha (6 x ċikli ta' 28 jum). Pazjenti bi placebo wara 24 ġimgha setgħu jaqilbu għal trattament attiv. Id-doża ta' 400 mg dehret li kienet ittollerata aħjar mid-doża ta' 500 mg b'anqas pazjenti fil-ferġha ta' 400 mg li rappurtaw TEAEs ta' Grad 3 jew 4, każijiet emergenti ta' trattament avvers (TEAEs), li wasslu għal tnaqqis fid-doża jew interruzzjoni tad-doża, u TEAEs li wasslu għal twaqqif permanenti tat-trattament. Disgħa u hamsin fil-mija (59 %) tal-pazjenti kienu rġiel u l-età medjana kienet ta' 65 sena (medda minn 27 sa 86 sena), b'40 % tal-pazjenti bejn 65 u 74 sena u 11 % tal-pazjenti mill-inqas 75 sena. Erbgħa u sittin fil-mija (64%) tal-pazjenti kellhom MF primarja, 26 % kellhom MF ta' wara policitemija vera, u 10 % kellhom MF ta' wara tromboċitemija essenżjali. Tnejn u hamsin fil-mija (52 %) tal-pazjenti kellhom riskju intermedju 2, u 48 % kellhom marda ta' riskju għoli. L-għadd medjan ta' emoglobina fil-linja bażi kien 10.2 g/dL (medda minn 4.5 sa 17.4 g/dL). L-għadd medjan tal-pjastrini kien $213.5 \times 10^9/L$ (medda minn 23.0 sa $1,155.0 \times 10^9/L$); 16.3 % tal-pazjenti kellhom għadd ta' pjastrini $< 100 \times 10^9/L$ u 83.7 % tal-pazjenti kellhom għadd ta' pjastrini $\geq 100 \times 10^9/L$. Il-pazjenti kellhom tul medjan palpabbli tal-milsa ta' 15-il ċm (medda minn 4 sa 40 ċm) fil-linja bażi u volum medjan tal-milsa kif imkejjel permezz ta' immaġni b'resonanza manjetika (MRI) jew tomografija kompjuterizzata (CT) ta' 2,568.0 mL (medda minn 316 sa 8,244 mL) fil-linja bażi. (Il-volum medjan normali tal-milsa huwa madwar 215 mL).

Il-punt aħhari primarju tal-effikaċja kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu tnaqqis ta' $\geq 35\%$ mil-linja bażi fil-volum tal-milsa fl-24 ġimgha (tmien iċ-ċiklu 6) kif imkejjel b'MRI jew CT ikkonfermat 4 ġimghat wara.

Il-punt aħhari sekondarju ewlieni kien il-proporzjon ta' pazjenti bi tnaqqis ta' $\geq 50\%$ fil-Puntegġ Totali tas-Sintomi (TSS) mil-linja bażi sat-tmien taċ-ċiklu 6 kif imkejjel bid-djarju v2.0 tal-Formola Modifikata ta' Valutazzjoni tas-Sintomi tal-Majelofibrozi (MFSAF).

Analizi tat-tnaqqis fil-volum tal-milsa hija ppreżentata fit-Tabella 3.

Tabella 3: Perċentwal ta' pazjenti li kisbu tnaqqis fil-volum tal-milsa mil-linja bażi sat-tmiem taċ-ċiklu 6 fl-istudju ta' Fażi 3, JAKARTA (Popolazzjoni b'intenzjoni li tikkura (ITT))

Volum tal-milsa u daqs tal-milsa fl-aħħar taċ-ċiklu 6	Inrebic 400 mg N = 96 n (%)	Placebo N = 96 n (%)
Volum tal-milsa		
Numru (%) ta' pazjenti bi tnaqqis ta' 35 % jew aktar fil-volum tal-milsa fl-aħħar taċ-ċiklu 6	45 (46.9)	1 (1.0)
Intervall ta' kunfidenza ta' 95 %	36.9, 56.9	0.0, 3.1
Valur p	p< 0.0001	
Numru (%) ta' pazjenti bi tnaqqis ta' 35 % jew aktar fil-volum tal-milsa fl-aħħar taċ-ċiklu 6 (bi scan ta' segwitu 4 ġimgħat wara)	35 (36.5)	1 (1.0)
Intervall ta' kunfidenza ta' 95 %	26.8, 46.1	0.0, 3.1
Valur p	p< 0.0001	

Proporzjon oghla ta' pazjenti fil-grupp ta' Inrebic 400 mg laħqu tnaqqis ta' $\geq 35\%$ mil-linja bażi fil-volum tal-milsa irrISPettivament mill-preżenza jew l-assenza tal-mutazzjoni^{V617F} JAK.

Ibbażat fuq l-istimi ta' Kaplan-Meier, it-tul ta' żmien medjan tar-rispons tal-milsa kien ta' 18.2-il xahar għall-grupp ta' Inrebic 400 mg.

L-MFSAF modifikat kien jinkludi 6 sintomi ewlenin assoċjati mal-MF: għaraq billejl, ħakk, skumdità addominali, xaba' bikrija, uġiġħ taħt il-kustilji fuq in-naħa tax-xellug, u uġiġħ fl-għadam jew fil-muskoli. Is-sintomi ġew imkejla fuq skala minn 0 (assenti) sa 10 (l-aġħar immaġinabbli).

Il-persentaġġ ta' pazjenti (intervall ta' kunfidenza ta' 95 %) bi tnaqqis ta' $\geq 50\%$ fit-TSS fl-aħħar tas-6 ċiklu kien ta' 40.4% (36/89, 95 % CI:30.3 %, 50.6 %)fil-fergħa ta' Inrebic 400 mg u 8.6 % (7/81, 95 % CI: 2.5 %, 14.8 %) fil-fergħa tal-placebo.

JAKARTA2: Pazjenti b'majelofibrozi li ġew ittrattati b'ruxolitinib

JAKARTA2, kien studju multicentriku, open-label, b'fergħa waħda f'pazjenti li qabel kienu esposti għal ruxolitinib b'dijanjożi ta' majelofibrozi intermedja 1 bis-sintomi, majelofibrozi ta' riskju intermedju 2 jew primarja ta' riskju għoli, majelofibrozi ta' wara policitemija vera jew majelofibrozi ta' wara tromboċitemija essenzjali bi splenomegalija u għadd ta' pjastrini $\geq 50 \times 10^9/L$. Total ta' 97 pazjent li kienu ttrattati hafna minn qabel (79 % tal-pazjenti kienu rċevew ≥ 2 terapiji qabel u 13 % kienu rċevew ≥ 4 terapiji qabel) ġew irreġistrati u bdew traktament b'Inrebic 400 mg darba kuljum b'eskallazzjoni tad-doża permessa sa 600 mg. Hamsa u hamsin fil-mija (55 %) tal-pazjenti kienu rġiel u l-età medjana kienet ta' 67 sena (medda minn 38 sa 83 sena) b'46 % tal-pazjenti bejn 65 u 74 sena u 11 % tal-pazjenti mill-inqas 75 sena. Hamsa u hamsin fil-mija (55 %) tal-pazjenti kellhom MF primarja, 26 % kellhom MF ta' wara policitemija vera, u 19 % kellhom MF ta' wara tromboċitemija essenzjali. Sittax fil-mija (16 %) tal-pazjenti kellhom marda b'riskju intermedju 1 bis-sintomi, 49 % b'riskju intermedju 2, u 35 % b'riskju għoli. L-għadd medjan ta' emoglobina kien 9.8 g/dL (medda minn 6.8 sa 15.3 g/dL) fil-linja bażi. L-għadd medjan tal-pjastrini kien $147.0 \times 10^9/L$ (medda ta' 48.0 sa $929.0 \times 10^9/L$) fil-linja bażi; 34.0% tal-pazjenti kellhom għadd ta' pjastrini $< 100 \times 10^9/L$, u 66.0 % tal-pazjenti kellhom għadd ta' pjastrini $\geq 100 \times 10^9/L$. Il-pazjenti kellhom tul medjan palpabbli tal-milsa ta' 18-il ċm (medda minn 5 sa 36 ċm) fil-linja bażi u volum medjan tal-milsa kif imkejjel permezz ta' immaġni b'resonanza manjetika (MRI) jew tomografija kompjuuterizzata (CT) ta' 2,893.5 mL (medda minn 737 sa 7,815 mL) fil-linja bażi.

It-tul ta' żmien medjan ta' esponiment minn qabel għal ruxolitinib kien ta' 10.7 xhur (medda minn 0.1 sa 62.4 xhur). Wiehed u sebghin fil-mija (71 %) tal-pazjenti kienu rċewew doża ta' 30 mg jew 40 mg kuljum ta' ruxolitinib qabel id-dhul fl-istudju.

Il-punt aħhari primarju tal-effikaċja kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu tnaqqis ta' $\geq 35\%$ fil-volum tal-milsa mil-linja bażi sat-tmiem taċ-ċiklu 6 kif imkejjet bl-MRI jew CT.

Għall-punt aħhari primarju, il-persentaġġ ta' pazjenti (intervall ta' kunfidenza ta' 95 %) li kisbu tnaqqis ta' $\geq 35\%$ fil-volum tal-milsa b'MRI jew CT bid-doża ta' 400 mg fit-tmiem taċ-ċiklu 6 kien 30.9 % 30/97, 95 % CI: 21.9 %, 41.1 %).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Inrebic f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' majelofibrożi (MF) (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Fedratinib bi 300 mg sa 500 mg darba kuljum (0.75 sa 1.25 darbiet id-doża rakkomandata ta' 400 mg) jirriżulta f'żieda proporzjonali għad-doża fil-medja ġeometrika tas- C_{max} ta' fedratinib u l-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni fil-plażma mal-hin matul l-intervall tad-dożaġġ (AUC_{tau}). Il-livelli medji fl-stat fiss jinkisbu fi żmien 15-il jum minn dożaġġ kuljum. Il-proporzjonijiet medji ta' akkumulazzjoni huma simili f'pazjenti adulti b'MF primarja, MF wara PV jew MF wara ET, li jvarjaw minn 3 sa 4 darbiet.

Bid-doża ta' 400 mg darba kuljum, is- $C_{max,ss}$ ġeometrika medja (koeffiċjent ta' varjazzjoni,%CV) ta' fedratinib hija ta' 1,804 ng/mL (49 %) u l- $AUC_{tau,ss}$ hija ta' 26,870 ng.sieġha/mL (43 %) f'pazjenti bil-majelofibrożi.

Wara għoti orali ta' 400 mg darba kuljum, fedratinib jiġi assorbit malajr u tinkiseb C_{max} fi stat fiss fi 3 sigħat (medda: minn 2 sa 4 sigħat). Ibbażat fuq studju tal-bilanċ tal-massa fil-bnedmin, l-assorbiment orali ta' fedratinib huwa stmat li jkun madwar 63-77 %.

Ikla b'xaħam baxx, b'kaloriji baxxi (total ta' 162 kalorija: 6 % mix-xaħam, 78 % mill-karboidrati u 16 % mill-proteina) jew b'hafna xaħam, b'kaloriji għoljin (total ta' 815-il kalorija: 52 % mix-xaħam, 33 % mill-karboidrati u 15 % mill-proteina) żiedet l- AUC_{inf} sa 24 % u s- C_{max} sa 14 % ta' doża waħda ta' 500 mg ta' fedratinib. Għalhekk, fedratinib jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajr ikel peress li ma ġie osservat l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' fedratinib mal-ikel. Għoti ma' ikla b'hafna xaħam tista' tnaqqas l-inċidenza ta' nawsja u rimettar u għalhekk huwa rakkomandat li fedratinib jittiehed mal-ikel.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni apparenti medju ta' fedratinib fi stat fiss huwa ta' 1,770 L f'pazjenti b'majelofibrożi b'doża ta' 400 mg darba kuljum li jissuġġerixxi distribuzzjoni estensiva fit-tessut. L-irbit ta' fedratinib mal-proteina tal-plażma umana huwa madwar 95 %, l-aktar ma' α 1-acid glycoprotein.

Bijotrasformazzjoni

Fedratinib huwa metabolizzat minn CYPs multipli *in vitro*, bil-kontribuzzjoni predominanti minn CYP3A4, u b'kontribuzzjoni inqas minn CYP2C19 u FMOs.

Fedratinib kien l-entità predominanti (madwar 80 % tar-radjuattività tal-plażma) fiċ-ċirkolazzjoni sistemika wara għoti orali ta' fedratinib radjutikkettat. L-ebda wiehed mill-metaboliti ma jikkontribwixxi aktar minn 10 % tal-esponiment totali relatat mas-sustanza ewlenija fil-plażma.

Eliminazzjoni

Wara doża orali waħda ta' fedratinib radjutikkettat, l-eliminazzjoni kienet primarjament permezz tal-metaboliżmu b'madwar 77 % ta' radjuattività li tneħħiet mal-ippurgar u madwar 5 % biss li tneħħiet mal-awrina. Sustanza ewlenija mhux mibdula kienet il-komponent ewlieni *fl-eskrementi*, li tammonta għal medja ta' madwar 23 % u 3 % tad-doża fl-ippurgar u fl-awrina, rispettivament.

Il-farmakokinetika ta' fedratinib hija kkaratterizzata minn dispożizzjoni bifazika b'half-life effettiva ta' 41 siegħa, half-life terminali ta' madwar 114-il siegħa, u tneħħija apparenti (CL/F) (%CV) ta' 13 L/siegħa (51 %) f'pazjenti bil-majelofibrozi.

Popolazzjonijiet speċjali

Età, piż tal-ġisem, sess u razza

F'analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' data kumulattiva minn 452 pazjent, ma ġie osservat l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' fedratinib fir-rigward tal-età (analizi li kienet tinkludi 170 pazjent b'età bejn 65-74 sena, 54 b'età bejn 75-84 sena u 4 b'età 85+ sena), piż tal-ġisem (40 sa 135 kg), sess (analizi li kienet tinkludi 249 raġel u 203 nisa) u razza (analizi li kienet tinkludi 399 Bojod, 7 Suwed, 44 Asjatiċi u 2 oħra).

Indeboliment tal-kliwi

Wara doża waħda ta' 300 mg ta' fedratinib, l-AUC_{inf} ta' fedratinib żdied b'1.5 darbiet f'individwi b'indeboliment moderat (CLcr 30 mL/min sa 59 mL/min skont C-G) tal-kliwi u 1.9 darbiet f'individwi b'indeboliment sever (CLcr 15 mL/min sa 29 mL/min skont C-G) tal-kliwi, meta mqabbel ma' dak f'individwi b'funzjoni normali (CLcr ≥ 90 mL/min skont C-G) tal-kliwi.

F'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' data kumulattiva minn 452 pazjent, ma ġie osservat l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' fedratinib fir-rigward ta' indeboliment tal-kliwi ħafif (definit bħala $60 \leq \text{CLcr} < 90$ mL/min).

Indeboliment tal-fwied

Is-sigurtà u l-farmakokinetika ta' doża waħda orali ta' fedratinib ġew evalwati f'individwi b'funzjoni tal-fwied normali u b'indeboliment minn ħafif għal moderat (Child-Pugh klassi A, B) tal-fwied b'doża ta' 300 mg; f'individwi b'funzjoni tal-fwied normali u b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C) b'doża ta' 200 mg. Ma ġie osservat l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' fedratinib f'individwi b'indeboliment ħafif, moderat u sever tal-fwied meta mqabbel ma' dak f'individwi b'funzjoni normali tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).

F'analizi ta' farmakokinetika ta' popolazzjoni ta' data kumulattiva minn 452 pazjent, ma ġie osservat l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' fedratinib fir-rigward ta' indeboliment ħafif (definit bħala bilirubina totali $\leq$ ULN u AST > ULN jew bilirubina totali 1 sa 1.5 darbiet ULN u kwalunkwe żieda fl-AST; n = 115) jew moderat (definit bħala bilirubina totali > 1.5 sa 3 darbiet ULN u kwalunkwe AST; n = 17) tal-fwied.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fedratinib ġie evalwat fi studji ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni u tossiċità riproduttiva u fi studju ta' karċinoġeniċità. Fedratinib ma kienx ġenotossiku u ma kienx karċinoġeniku fil-mudell tal-ġurdien transġeniku Tg.rasH2 ta' 6 xhur. Studji prekliniċi wrew li f'doži klinikament rilevanti, fedratinib ma jinibixxix it-trasport ta' tijamina fil-passaġġ gastrointestinali jew fil-moħħ (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8)

Fi studji ta' effett tossiku minn doži ripetuti li damu sa 9 xhur, fil-ġrieden, fil-firien u fil-klieb, it-tossiċitajiet ewlenin osservati kienu jinkludu ipoplażja tal-mudullun; ipertrofija, nekrozi u proliferazzjoni tal-kanal tal-bili; atrofija/tnaqqis tal-limfojdi; degenerazzjoni/nekrozi tubulari renali; infjammazzjoni tal-passaġġ gastrointestinali; degenerazzjoni/nekrozi tal-muskolu skelettriku u tal-qalb; infiltrazzjoni istjoċitika tal-pulmun; u evidenza ta' immunosoppressjoni inklużi pulmonite u/jew axxessi. L-ogħla esponimenti fil-plażma miksuba fl-istudji tal-effett tossiku minn doži ripetuti kienu assoċjati ma' tossiċità sinifikanti, inkluża mortalità, u kienu aktar baxxi mill-esponimenti tollerati fil-plażma ta' pazjenti bl-ogħla doża rakkomandata ta' 400 mg, li jissuggerixxu li l-bnedmin huma inqas sensittivi mill-ispeċijiet prekliniċi għat-tossiċitajiet ta' fedratinib. L-esponimenti klinikament rilevanti ma ntlahqux fl-ispeċijiet użati fl-istudji tossikoloġiċi, għalhekk dawn l-istudji għandhom valur limitat fil-produzzjoni ta' *data* ta' sigurtà klinikament rilevanti dwar fedratinib.

Fertilità u żvilupp embrijoniku bikri

Fedratinib ma kellu l-ebda effett fuq il-parametri taċ-ċiklu estruż, il-prestazzjoni tat-tgħammir, il-fertilità, ir-rata tat-tqala jew il-parametri riproduttivi fil-firien irġiel jew nisa. L-esponiment (AUC) kien madwar 0.10 sa 0.13-il darba l-esponiment kliniku bid-doża rakkomandata ta' 400 mg darba kuljum. Fi studju ta' effett tossiku minn doži ripetuti, f'esponimenti bejn wiehded u ieħor ekwivalenti għall-esponiment kliniku uman, fedratinib ikkawża aspermja, oligospermja u degenerazzjoni seminiferuża tat-tubuli fi klieb irġiel (ara sezzjoni 4.6).

Żvilupp embrijofetali

Fedratinib mogħti lil firien tqal waqt organoġenesi (jiem ta' gestazzjoni 6 sa 17) kien assoċjat ma' effetti embrijofetali avversi inkluż telf wara l-impjantazzjoni, piżijiet baxxi tal-ġisem tal-fetu, u varjazzjonijiet skelettriċi. Dawn l-effetti sehhew fil-firien f'madwar 0.1 drabi tal-esponiment kliniku bid-doża rakkomandata ta' kuljum ta' 400 mg/jum għall-bniedem. Fil-fniek, fedratinib ma pproduciex tossiċità fl-iżvilupp bl-ogħla livell ta' doża ttestjat (esponiment madwar 0.08 drabi tal-esponiment kliniku bid-doża rakkomandata ta' kuljum għall-bniedem).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

Silicified microcrystalline cellulose (fih microcrystalline cellulose (E460) u silica colloidal anhydrous (E551)).

Sodium stearyl fumarate

Qoxra tal-kapsula

Ġelatina (E441)

Titanium dioxide (E171)

Red iron oxide (E172)

Linka tal-istampar

Shellac (E904)

Titanium dioxide (E171)

Propylene glycol (E1520)

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Żomm il-flixxun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE) b'tapp tal-polypropylene li ma jistax jinfetaħ mit-tfal u sigill magħluq b'induzzjoni tas-shana.

Kull flixxun fih 120 kapsula iebsa u huwa ppakkjat f'kaxxa tal-kartun.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jiġi rritornat lill-ispiżjar għal rimi sikur kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1514/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 8 ta' Frar 2021

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
L-Olanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

INREBIC 100 mg kapsuli ibsin
fedratinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha fedratinib dihydrochloride monohydrate ekwivalenti għal 100 mg fedratinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

120 kapsula iebsa.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Għandu jiġi inkluż il-kodiċi QR
www.inrebic-eu-pil.com

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm il-flixxun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1514/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

INREBIC

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

INREBIC 100 mg kapsuli ibsin
fedratinib

2. DIKJARAZZJONI TAS- SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha fedratinib dihydrochloride monohydrate ekwivalenti għal 100 mg fedratinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

120 kapsula iebsa.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għal użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm il-flixxun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/20/1514/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Inrebic 100 mg kapsuli ibsin fedratinib

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Inrebic u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Inrebic
3. Kif għandek tiehu Inrebic
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Inrebic
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Inrebic u għalxiex jintuża

X'inhu Inrebic

Inrebic fih is-sustanza attiva fedratinib. Dan huwa tip ta' mediċina magħrufa bħala "inibituri tal-proteina kinażi".

Għalxiex jintuża Inrebic

Inrebic jintuża biex jitratta pazjenti adulti b'milsa mkabbra jew b'sintomi relatati mal-majelofibrozi, forma rari ta' kanċer tad-demm.

Kif jaħdem Inrebic

Milsa mkabbra hija waħda mill-karatteristiċi tal-majelofibrozi. Il-majelofibrozi hija disturb tal-mudullun, li fiha l-mudullun jinbidel b'tessut taċ-ċikatriċi. Il-mudullun anormali ma jkunx jista' jibqa' jipproduċi biżżejjed ċelluli normali tad-demm u bħala riżultat il-milsa titkabbar b'mod sinifikanti. Billi jimblokka l-azzjoni ta' ċerti enzimi (imsejha Kinażijiet Assoċjati ma' Janus), Inrebic jista' jnaqqas id-daqs tal-milsa f'pazjenti bil-majelofibrozi u jtaffi s-sintomi bħal deni, għaraq billejl, uġiġh fl-għadam u telf ta' piż f'pazjenti bil-majelofibrozi.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Inrebic

Tiħux Inrebic

- jekk inti allergiku għal fedratinib jew xi għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti tqila jew taħseb li tista tkun tqila.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu dawn il-kapsuli u waqt it-trattament, jekk ikollok xi wiehed mis-sinjali jew sintomi li ġejjin:

Kondizzjoni li taffettwa l-moħħ imsejha enċefalopatija, inkluża l-enċefalopatija ta' Wernicke

- Konfużjoni, telf ta' memorja, jew diffikultà biex taħseb; telf ta' bilanċ jew diffikultà biex timxi.
- Problemi tal-ġhajnejn bħal moviment tal-ġhajnejn mhux ikkontrollat, vista doppja, vista mċajpra u telf tal-vista.
Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' kondizzjoni tal-moħħ imsejha enċefalopatija, inkluża l-enċefalopatija ta' Wernicke li tista' twassal għall-mewt.
Ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sinjali jew sintomi.

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek waqt it-trattament tiegħek

- Jekk qedthossok għajjen hafna, ikollok qtugħ ta' nifs, ġilda pallida, jew taħbit tal-qalb mghaġġel – dawn jistgħu jkunu sinjali ta' għadd baxx ta' ċelluli ħomor tad-demmm.
- jekk għandek fsada jew tbenġil mhux normali taht il-ġilda, fsada itwal mis-soltu wara li jkun ingibed id-demmm tiegħek, jew fsada mill-ħanek tiegħek - dawn jistgħu jkunu sinjali ta' għadd baxx ta' pjastrini fid-demmm.
- jekk għandek frekwenza jew okkorrenza mill-ġdid ta' infezzjonijiet li jistgħu jkunu sinjal ta' għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm.
- jekk għandek nawsja, rimettar jew dijarea.
- jekk għandek jew qatt kellek xi problemi fil-kliewi.
- jekk għandek jew qatt kellek problemi fil-fwied.
- jekk għandek jew qatt kellek problemi fil-frixa.

Dan li ġej gie osservat f'tip ieħor simili ta' medicina użata għat-trattament tal-artrite rewmatojde: problemi tal-qalb, emboli tad-demmm u kanċer. Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel jew waqt it-trattament jekk inti:

- għandek aktar minn 65 sena. Pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' problemi tal-qalb inkluż attakk tal-qalb u xi tipi ta' kanċer.
- għandek jew kellek problemi tal-qalb.
- għandek jew kellek kanċer.
- tpejjep jew pejjipt fil-passat.
- preċedement kellek emboli tad-demmm fil-vini ta' riġlejk (trombozi tal-vini fil-fond) jew fil-pulmun (emboliżmu pulmonari).
- ikollok qtugħ ta' nifs f'daqqa jew diffikultà biex tiehu n-nifs, uġiġħ fis-sider jew uġiġħ fin-naħa ta' fuq tad-dahar, nefħa tar-riġel jew tad-driegħ, uġiġħ jew sensittività fir-riġlejn, jew ħmura jew telf ta' kulur fir-riġel jew fid-driegħ peress li dawn jistgħu jkunu sinjali ta' emboli tad-demmm fil-vini.
- tinnota xi tkabbir ġdid fuq il-ġilda jew bidliet fit-tkabbir eżistenti. It-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda li tagħmel eżamijiet regolari tal-ġilda waqt li tkun qed tiehu Inrebic.

It-tabib tiegħek ser jiddiskuti miegħek jekk Inrebic huwiex xieraq għalik.

Testijiet tad-demmm

Qabel u waqt it-trattament, se jsirulek testijiet tad-demmm biex jivverifikaw il-livelli taċ-ċelluli tad-demmm tiegħek (ċelluli ħomor tad-demmm, ċelluli bojod tad-demmm u pjastrini), u l-funzjoni tal-fwied u tal-frixa tiegħek.

Qabel it-trattament, se jsirulek test tad-demmm biex jiġi ċċekkjat il-livelli tal-vitamina B1 tiegħek. It-tabib tiegħek se jgħidlek ukoll biex tiehu doża kuljum ta' 100 mg ta' supplement tal-vitamina B1 waqt it-trattament. It-tabib tiegħek jista' wkoll jitlob testijiet tad-demmm addizzjonali biex jiċċekkja l-livell tal-vitamina B1 tiegħek waqt it-trattament.

It-tabib tiegħek jista' jaġġusta d-doża jew iwaqqaf it-trattament abbażi tar-riżultati tat-testijiet tad-demmm.

Tfal u adolexxenti

Inrebic m'għandux jintuża fi tfal jew żgħażaġħ taħt it-18-il sena minhabba li din il-medicina ma għietx studjata fil-grupp ta' din l-età.

Medicini oħra u Inrebic

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicini oħra. Dan huwa meħtieġ minhabba li Inrebic jista' jaffettwa l-mod li bih jaħdmu xi medicini oħra. Barra minn hekk, xi medicini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod ta' kif jaħdem Inrebic.

Dan li ġej jista' jżid ir-riskju ta' effetti sekondarji b'Inrebic:

- Ketoconazole, fluconazole (użati biex jittrattaw infezzjonijiet fungali);
- Fluvoxamine (użat biex jittratta d-dipressjoni);
- Ritonavir (użat biex jittratta infezzjonijiet tal-HIV/AIDS).

Dan li ġej jista' jnaqqas l-effettività ta' Inrebic:

- Rifampicin (użat biex jittratta t-tuberkulożi (TB) u xi infezzjonijiet oħra);
- Phenytoin (użat biex jittratta l-epilessija u jikkontrolla aċċessjonijiet jew konvulżjonijiet);
- Efavirenz (użat biex jiġu ttrattati infezzjonijiet tal-HIV/AIDS).

Inrebic jista' jaffettwa medicini oħra:

- Midazolam (użat biex jgħinek torqod jew ittaffi l-ansjetà);
- Omeprazole (użat biex jittratta problemi fl-istonku);
- Metoprolol (użat biex jittratta angina jew pressjoni tad-demmm għolja);
- Metformin (użat biex ibaxxi l-livell taz-zokkor fid-demmm);
- Anki simvastatin, S-mephenytoin u dextromethorphan.

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk hemmx bżonn li tinbidel id-doża.

Għid ukoll lit-tabib tiegħek jekk dan l-aħħar għamilt operazzjoni jew jekk se tagħmel operazzjoni jew proċedura billi Inrebic jista' jinteraġixxi ma' xi sedattivi.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

Tiħux Inrebic waqt it-tqala. Jekk tista' toħroġ tqila, għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt li tkun qed tieħu dawn il-kapsuli u tevita li toħroġ tqila għal mill-inqas xahar wara l-aħħar doża.

Treddax waqt li tkun qed tieħu Inrebic u għal mill-inqas xahar wara l-aħħar doża peress li mhuwiex magħruf jekk din il-medicina tingħaddiex fil-ħalib tas-sider.

Sewqan u thaddim ta' magni

Jekk thossok sturdut, issuqx u thaddimx magni qabel ma dawn l-effetti sekondarji jkun għaddew.

Inrebic fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu Inrebic

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija ta' 400 mg (erba' 100 mg kapsuli) meħuda mill-ħalq darba kuljum.

Se jsirulek testijiet tad-demmm qabel u waqt li tieħu din il-mediċina biex jimmonitorjaw il-progress tiegħek. It-tabib tiegħek se jgħidlek ukoll biex tieħu doża kuljum ta' 100 mg ta' supplement tal-vitamina B1 waqt it-trattament (ara sezzjoni 2 "Testijiet tad-demmm").

Jekk ikollok ċerti effetti sekondarji waqt li tkun qed tieħu Inrebic (ara sezzjoni 4) it-tabib tiegħek jista' jibaxxi d-doża tiegħek jew iwaqqaf it-trattament temporanjament jew b'mod permanenti.

Meta tieħu dawn il-kapsuli

- ibla' l-kapsuli sħaħ, preferibbilment bl-ilma.
- tiftaħx, tifqax u tomghodx il-kapsuli.
- il-kapsuli jistgħu jittieħdu mal-ikel jew mingħajr ikel iżda preferibbilment teħodhom mal-ikel biex tevita li thossok imdardar jew taqla' (tirremetti).

Għandek tkompli tieħu Inrebic sakemm jgħidlek it-tabib tiegħek. Dan huwa trattament fit-tul.

Jekk tieħu Inrebic aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tieħu wisq kapsuli ta' Inrebic jew doża oġġla milli suppost, ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek minnufih.

Jekk tinsa tieħu Inrebic

Jekk tinsa tieħu doża jew tirremetti wara li tieħu kapsula, aqbez id-doża li tkun insejt tieħu u hu d-doża skedata li jmiss tiegħek fil-ħin regolari tiegħek l-jum li jmiss. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kapsula li tkun insejt tieħu jew li tkun irremettejt.

Jekk tieqaf tieħu Inrebic

Tiqafx tieħu Inrebic sakemm ma jgħidlekx it-tabib tiegħek biex tagħmel dan.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermieri tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnotta xi wieħed mis-sintomi li ġejjin li jistgħu jkunu sinjal ta' kondizzjoni serja li taffettwa l-moħħ imsejha enċefalopatija (inkluża l-enċefalopatija ta' Wernicke):

- Konfużjoni, telf ta' memorja jew diffikultà biex taħseb,
- Telf tal-bilanċ jew diffikultà biex timxi,
- Problemi fl-għajnejn bħal vista doppja, vista mċajpra u telf tal-vista jew movimenti tal-għajnejn mhux ikkontrollati.

Jekk ikollok xi effett sekondarju iehor, kellem lit-tabib tiegħek. Dawn jistgħu jinkludu:

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demmm li jistgħu jikkawżaw għeja, qtugħ ta' nifs, ġilda pallida jew taħbit tal-qalb mgħaġġel (*anemija*).
- Tnaqqis fil-pjastrini tad-demmm, li jżid jagħmlek tinfaṡ jew titbenġel faċilment (*trombocitopenja*).
- Tnaqqis fiċ-ċelluli bojod tad-demmm (*newtroopenja*), xi drabi bid-deni. Livell baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm jista' jnaqqas il-ħila tiegħek li tiġġieled l-infezzjonijiet.
- Thossok imdardar (*nawsja*) jew taqla' (*tirremetti*).

- Dijarea.
- Stitikezza.
- Fsada.
- Infezzjoni fl-apparat tal-awrina.
- Uġigh ta' ras.
- Spażmi tal-muskoli.
- Għeja (*għeja kbira*) jew dgħufija (*astenja*).
- Bidliet fir-riżultati tat-test tad-demem (*żieda fl-alanina amminotransferazi, żieda fl-aspartatamminotransferazi, żieda fil-kreatinina fid-demem, żieda fil-livelli ta' amilażi u lipażise*). Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' problemi fil-fwied, fil-kliewi jew fil-frixa.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Sturdament.
- Żieda fil-pressjoni tad-demem (*pressjoni għolja*).
- Indigestjoni (*dispepsja*).
- Uġigh fl-għadam.
- Uġigh fir-riġlejn, fl-idejn jew fis-saqajn (*uġigh fl-estremajiet*).
- Żieda fil-piż.
- Uġigh meta tgħaddi l-awrina.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali inniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Inrebic

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-flixkun wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Żomm il- flixkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

Din il-medicina m'għandiex bżonn kundizzjonijiet ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Tarmix medicini mal-ilma tad-drañaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Inrebic

- Is-sustanza attiva hi fedratinib. Kull kapsula iebsa fiha fedratinib dihydrochloride monohydrate ekwivalenti għal 100 mg fedratinib.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
 - Il-kontenut tal-kapsula fih silicified microcrystalline cellulose (fih microcrystalline cellulose (E460) u silica colloidal anhydrous (E551)) u sodium stearyl fumarate. (ara sezzjoni 2, "Inrebic fih sodium").
 - Il-qoxra tal-kapsula fiha ġelatina (E441), titanium dioxide (E171) u red iron oxide (E172).
 - Il-linka bajda tal-istampar hija magħmula minn shellac (E904), titanium dioxide (E171) u propylene glycol (E1520).

Kif jidher Inrebic u l-kontenut tal-pakkett

- Inrebic huma kapsuli ta' 21.4 -22.0 mm, kannella fl-aħmar, stampati b'"FEDR" fuq il-parti ta' fuq u "100 mg" fuq il-parti ewlenija tal-kapsula b'linka bajda.
- Il-kapsuli huma ppakkjati fi flixkun tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE) b'sigill u tapp tal-polypropylene li ma jistax jinfetaħ mit-tfal. Kull flixkun fih 120 kapsula u huwa ppakkjat f'kaxxa tal-karton.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici ohra dwar mard rari u trattamenti.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina hija disponibbli wkoll jekk wiehed jiskennja l-kodiċi QR fuq il-pakkett ta' barra bi smartphone. L-istess informazzjoni hija disponibbli fuq il-URL li ġej: www.inrebic-eu-pil.com.