

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Inrebic 100 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera fedratynibu dwuchlorowodorek jednowodny, co odpowiada 100 mg fedratynibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Czerwonawo-brązowe nieprzezroczyste kapsułki o wymiarach 21,4–22,0 mm (rozmiar 0), z białym nadrukiem „FEDR” na wieczku i „100 mg” na korpusie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Inrebic jest wskazany w leczeniu powiększenia śledziony związanego z chorobą lub objawów występujących u dorosłych pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku (znanym także jako przewlekłe idiopatyczne włóknienie szpiku), włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem kinazy janusowej (ang. *Janus Associated Kinase*, JAK) lub byli leczeni ruksolitynibem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Inrebic powinno być rozpoczęte, a następnie monitorowane przez lekarzy doświadczonych w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Dawkowanie

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Inrebic, u pacjentów leczonych dotychczas ruksolitynibem, należy stopniowo zmniejszyć dawkę ruksolitynibu, a następnie zakończyć podawanie ruksolitynibu, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego ruksolitynibu.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Inrebic należy oznaczyć początkowe stężenie tiaminy (witamina B1), wykonać morfologię krwi, badania czynności wątroby, oznaczyć stężenie amylazy i lipazy, azot mocznika (ang. *blood urea nitrogen*, BUN) i stężenie kreatyniny we krwi. Następnie badania należy powtarzać okresowo podczas leczenia oraz w uzasadnionych klinicznie sytuacjach. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Inrebic u pacjentów z niedoborem tiaminy, dopóki jej stężenie nie zostanie wyrównane (patrz punkt 4.4). Nie zaleca się rozpoczynania leczenia produktem leczniczym Inrebic u pacjentów, u których początkowa liczba płytek krwi jest

mniejsza niż $50 \times 10^9/l$ oraz bezwzględna liczba neutrofili (ang. *absolute neutrophil count*, ANC) jest mniejsza niż $1,0 \times 10^9/l$.

Zaleca się profilaktyczne stosowanie leków przeciwwymiotnych zgodnie z lokalną praktyką przez pierwsze 8 tygodni leczenia i kontynuowanie ich stosowania zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.4). Przyjmowanie produktu leczniczego Inrebic z posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu może zmniejszyć częstość występowania nudności i wymiotów.

Zalecana dawka produktu leczniczego Inrebic wynosi 400 mg raz na dobę.

Leczenie może być kontynuowane tak długo, jak długo pacjenci odnoszą korzyści kliniczne. W przypadku wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej lub niehematologicznej należy rozważyć zmianę dawkowania (Tabela 1). Leczenie produktem leczniczym Inrebic należy zakończyć, jeśli pacjent nie toleruje dawki 200 mg na dobę.

W przypadku pominięcia dawki, następna zaplanowana dawka powinna zostać przyjęta następnego dnia. Nie należy przyjmować dodatkowych kapsułek w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Zmiany dawkowania

W Tabeli 1 przedstawiono schemat zmiany dawkowania w przypadku wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej, niehematologicznej i w przypadku leczenia encefalopatii Wernickego.

Zwiększanie stężenia tiaminy

Przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia należy wyrównać niedobór tiaminy, jeżeli jej stężenie jest zbyt małe. Podczas leczenia wszyscy pacjenci powinni profilaktycznie otrzymywać doustnie tiaminę w dawce 100 mg na dobę i powinni mieć oznaczone stężenie tiaminy.

Zmiany dawkowania podczas jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4

Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4, należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Inrebic do 200 mg. Należy uważnie monitorować bezpieczeństwo pacjentów (np. co najmniej raz w tygodniu) (patrz punkty 4.4 i 4.5).

W przypadku przerwania jednoczesnego podawania silnego inhibitora CYP3A4, dawkę produktu leczniczego Inrebic należy zwiększyć do 300 mg raz na dobę w ciągu pierwszych dwóch tygodni po przerwaniu leczenia inhibitorem CYP3A4, a następnie do 400 mg raz na dobę, w zależności od tolerancji. W razie potrzeby należy dokonać dodatkowych zmian dawkowania w oparciu o wyniki monitorowania bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Inrebic.

Ponowne zwiększanie dawki

Jeżeli działanie niepożądane spowodowane przez produkt leczniczy Inrebic, które było powodem zmniejszenia dawki, jest skutecznie kontrolowane i objawy toksyczności ustąpią na co najmniej 28 dni, dawka może zostać ponownie zwiększona o jeden poziom dawkowania na miesiąc, do osiągnięcia dawki początkowej. Ponowne zwiększanie dawki nie jest zalecane, jeżeli zmniejszenie dawki było spowodowane objawami toksyczności niehematologicznej stopnia 4., zwiększeniem aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) lub stężenia bilirubiny całkowitej stopnia ≥ 3 . albo nawrotem objawów toksyczności hematologicznej stopnia 4.

Tabela 1: Zmniejszenie dawki w przypadku toksyczności hematologicznej, niehematologicznej i leczenia encefalopatii Wernickego

Toksyczność hematologiczna	Zmniejszenie dawki
Małopłytkowość stopnia 3. z aktywnym krwawieniem (liczba płytek krwi $< 50 \times 10^9/l$) lub małopłytkowość stopnia 4. (liczba płytek krwi $< 25 \times 10^9/l$)	Przerwać stosowanie produktu leczniczego Inrebic do czasu ustąpienia objawów do stopnia ≤ 2 . (liczba płytek krwi $< 75 \times 10^9/l$) lub uzyskania wartości początkowych. Wznowić stosowanie w dawce dobowej mniejszej o 100 mg od ostatniej stosowanej dawki.
Neutropenia stopnia 4. (bezwzględna liczba neutrofili [ANC] $< 0,5 \times 10^9/l$)	Przerywać stosowanie produktu leczniczego Inrebic do czasu ustąpienia objawów do stopnia ≤ 2 . (ANC $< 1,5 \times 10^9/l$) lub uzyskania wartości początkowych. Wznowić w dawce dobowej mniejszej o 100 mg od ostatniej stosowanej dawki. Zgodnie z decyzją lekarza można zastosować czynniki wzrostu kolonii granulocytów (patrz punkty 4.4 i 4.5).
Niedokrwistość stopnia 3. i wyższego, wskazana transfuzja (stężenie hemoglobiny $< 8,0$ g/dl)	Przerwać stosowanie produktu leczniczego Inrebic, do czasu ustąpienia objawów do stopnia ≤ 2 . (stężenie hemoglobiny $\leq 10,0$ g/dl) lub uzyskania wartości początkowych. Wznowić stosowanie w dawce dobowej mniejszej o 100 mg od ostatniej stosowanej dawki.
Nawrót objawów toksyczności hematologicznej stopnia 4.	Zakończyć stosowanie produktu leczniczego Inrebic zgodnie z decyzją lekarza.

Toksyczność niehematologiczna	Zmniejszenie dawki
Nudności, wymioty lub biegunka stopnia ≥ 3 , nieodpowiadająca na leczenie wspomagające w ciągu 48 godzin	Przerwać stosowanie produktu leczniczego Inrebic, do czasu ustąpienia objawów do stopnia ≤ 1 . lub uzyskania wartości początkowych. Wznowić stosowanie w dawce dobowej mniejszej o 100 mg od ostatniej stosowanej dawki.
Objawy toksyczności stopnia ≥ 3 , związane z aktywnością AlAT/AspAT ($> 5,0$ do $20,0$ x górna granica normy [GGN]) lub stężeniem bilirubiny ($> 3,0$ do $10,0$ GGN).	Przerwać stosowanie produktu leczniczego Inrebic do czasu ustąpienia objawów do $\leq$ stopnia 1. (AspAT/AlAT [$> \text{GGN} - 3,0 \times \text{GGN}$] lub bilirubina [$> \text{GGN} - 1,5 \times \text{GGN}$]) lub do czasu uzyskania wartości początkowej. Wznowić stosowanie w dawce dobowej mniejszej o 100 mg od ostatniej stosowanej dawki. Monitorować aktywność AlAT, AspAT i stężenie bilirubiny (całkowitą i bezpośrednią) co 2 tygodnie przez co najmniej 3 miesiące po zmniejszeniu dawki. W przypadku ponownego wystąpienia objawów toksyczności stopnia 3. lub wyższego, zakończyć leczenie produktem leczniczym Inrebic.
Aktywność amylazy i (lub) lipazy stopnia ≥ 3 . ($> 2,0$ do $5,0$ x GGN)	Przerwać stosowanie produktu leczniczego Inrebic do czasu ustąpienia objawów do stopnia 1. ($> \text{GGN} - 1,5 \times \text{GGN}$) lub do czasu uzyskania wartości początkowych. Wznowić stosowanie produktu leczniczego w dawce dobowej mniejszej o 100 mg od ostatniej stosowanej dawki. Monitorować aktywność amylazy i (lub) lipazy co 2 tygodnie przez co najmniej 3 miesiące po zmniejszeniu dawki. W przypadku ponownego wystąpienia objawów toksyczności stopnia 3. lub wyższego, zakończyć leczenie produktem leczniczym Inrebic.
Stopień ≥ 3 . innych objawów toksyczności niehematologicznych	Przerwać stosowanie produktu leczniczego Inrebic do czasu ustąpienia objawów do stopnia ≤ 1 . lub uzyskania wartości jak w punkcie wyjściowym. Ponownie rozpocząć stosowanie produktu leczniczego w dawce dobowej o 100 mg mniejszej od ostatniej stosowanej dawki.

Wyrównywanie niedoboru tiaminy i leczenie encefalopatii Wernickego	Zmniejszenie dawki
Dla stężeń tiaminy < zakres normalny (74 do 222 nmol/l), ale ≥ 30 nmol/l bez objawów przedmiotowych lub podmiotowych encefalopatii Wernickego	Przerwać stosowanie produktu leczniczego Inrebic. Przyjmować doustnie 100 mg tiaminy na dobę do momentu wyrównania niedoboru*. Rozważyć wznowienie leczenia produktem leczniczym Inrebic, gdy stężenie tiaminy będzie w granicach normy*.
Dla poziomów tiaminy < 30 nmol/l bez objawów przedmiotowych lub podmiotowych encefalopatii Wernickego	Przerwać stosowanie produktu leczniczego Inrebic. Rozpocząć leczenie roztworem tiaminy do podania parenteralnego w dawkach terapeutycznych aż do przywrócenia stężenia tiaminy do normy*. Rozważyć wznowienie leczenia produktem leczniczym Inrebic, gdy stężenie tiaminy będzie w granicach normy*.
W przypadku objawów podmiotowych lub przedmiotowych encefalopatii Wernickego, niezależnie od stężenia tiaminy	Przerwać stosowanie produktu leczniczego Inrebic i natychmiast podać tiaminę parenteralnie w dawkach terapeutycznych.

* zakres normalny stężeń tiaminy może różnić się w zależności od metody oznaczenia stosowanej przez dane laboratorium

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny [CLcr] od 15 ml/min do 29 ml/min według wzoru Cockcrofta-Gaulta [C-G]), dawka powinna zostać zmniejszona do 200 mg. Nie zaleca się modyfikacji dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CLcr od 30 ml/min do 89 ml/min według C-G). Ze względu na potencjalny wzrost ekspozycji, pacjenci z wcześniej występującym umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, mogą wymagać co najmniej cotygodniowego monitorowania bezpieczeństwa i w razie konieczności zmian dawkowania w oparciu o działania niepożądane.

Zaburzenia czynności wątroby

Zmiana dawki początkowej nie jest konieczna u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby według klasyfikacji Childa-Pugha.

Pacjenci w podeszłym wieku:

U pacjentów w podeszłym wieku (> 65 lat) nie jest wymagane dostosowywanie dawki.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Inrebic u dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Inrebic jest przeznaczony do podawania doustnego.

Nie należy otwierać, łamać ani żuć kapsułek. Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej z wodą. Można je przyjmować z posiłkiem lub bez. Przyjmowanie z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu może zmniejszyć częstość występowania nudności i wymiotów, dlatego zaleca się przyjmowanie z posiłkiem.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciąża (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Encefalopatia, w tym encefalopatia Wernickego

Zgłaszano przypadki ciężkich i śmiertelnych encefalopatii, w tym encefalopatii Wernickego, u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Inrebic. Encefalopatia Wernickego jest nagłym stanem neurologicznym spowodowanym niedoborem tiaminy (witamina B1). Objawy przedmiotowe i podmiotowe encefalopatii Wernickego mogą obejmować ataksję, zmiany stanu psychicznego i oftalmoplegię (np. oczopląs, podwójne widzenie). Wszelkie zmiany stanu psychicznego, dezorientacja lub upośledzenie pamięci powinny budzić obawy dotyczące potencjalnej encefalopatii, w tym encefalopatii Wernickego i wskazywać konieczność szybkiego przeprowadzenia pełnej oceny, w tym przeprowadzenia badania neurologicznego, oceny stężenia tiaminy i obrazowania (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Stężenia tiaminy i stan odżywienia pacjentów należy oceniać przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Inrebic. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Inrebic u pacjentów z niedoborem tiaminy. Przed rozpoczęciem leczenia należy uzupełniać niedobór tiaminy. Podczas leczenia wszyscy pacjenci powinni profilaktycznie otrzymywać doustnie tiaminę i powinni mieć oznaczone stężenie tiaminy zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W przypadku podejrzenia encefalopatii, należy natychmiast przerwać leczenie produktem leczniczym Inrebic i rozpocząć podanie parenteralne tiaminy podczas oceny pod kątem wszystkich możliwych przyczyn. Należy monitorować pacjenta do momentu ustąpienia lub poprawy objawów i uzupełnienia niedoboru tiaminy (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Niedokrwistość, małopłytkowość i neutropenia

Leczenie produktem leczniczym Inrebic może powodować niedokrwistość, małopłytkowość i neutropenię. Morfologię krwi należy wykonywać w punkcie początkowym, okresowo podczas leczenia i zgodnie z zaleceniami klinicznymi (patrz punkty 4.2 i 4.8). Nie badano działania produktu leczniczego Inrebic u pacjentów z początkową liczbą płytek krwi $< 50 \times 10^9/l$ oraz ANC $< 1,0 \times 10^9/l$.

Niedokrwistość

Niedokrwistość zazwyczaj występuje w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia. U pacjentów ze stężeniem hemoglobiny poniżej 10,0 g/dl na początku leczenia prawdopodobieństwo wystąpienia niedokrwistości stopnia 3. lub wyższego podczas leczenia jest większe i powinno być uważnie monitorowane (np. raz w tygodniu przez pierwszy miesiąc, do czasu zwiększenia stężenia hemoglobiny). U pacjentów, u których wystąpi niedokrwistość, może być konieczna transfuzja krwi. Należy rozważyć zmniejszenie dawki u pacjentów, u których wystąpi niedokrwistość, szczególnie w przypadku osób, które będą wymagać transfuzji krwinek czerwonych (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Małopłytkowość

Małopłytkowość zazwyczaj występuje w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia. U pacjentów z małą liczbą płytek krwi ($< 100 \times 10^9/l$) na początku leczenia bardziej prawdopodobne jest wystąpienie małopłytkowości stopnia 3. lub wyższego w trakcie leczenia i należy ich uważnie monitorować (np. raz w tygodniu przez pierwszy miesiąc, do czasu zwiększenia liczby płytek krwi) (patrz punkty 4.2 i 4.8). Małopłytkowość jest zazwyczaj odwracalna i można ją wyrównać poprzez leczenie wspomagające, takie jak przerwy w dawkowaniu, zmniejszenie dawki i (lub) transfuzje płytek krwi w razie potrzeby. Należy poinformować pacjentów o zwiększonym ryzyku wystąpienia krwawienia związanego z małopłytkowością.

Neutropenia

Neutropenia była zazwyczaj odwracalna i była wyrównywana przez tymczasowe przerwanie stosowania produktu leczniczego Inrebic (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Zdarzenia ze strony układu pokarmowego

Nudności, wymioty i biegunka są najczęstszymi działaniami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Inrebic. Większość działań niepożądanych była zdarzeniami stopnia 1. lub 2. i zazwyczaj występowały w ciągu pierwszych 2 tygodni leczenia. Podczas stosowania produktu leczniczego Inrebic należy rozważyć odpowiednie profilaktyczne leczenie przeciwwymiotne (np. za pomocą antagonistów receptora 5-HT₃). Należy niezwłocznie włączyć leczenie biegunki lekami przeciwbiegunkowymi w momencie wystąpienia pierwszych objawów. W przypadku nudności, wymiotów i biegunki stopnia 3. lub wyższego, które nie reagują na leczenie wspomagające w ciągu 48 godzin, stosowanie produktu leczniczego Inrebic należy przerwać do ustąpienia do stopnia 1. lub poziomu niższego lub wyjściowego. Ponownie rozpocząć stosowanie produktu leczniczego w dawce dobowej o 100 mg niższej od ostatniej stosowanej dawki. Stężenie timiny należy monitorować i uzupełniać zgodnie z potrzebami (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Hepatotoksyczność

Podczas stosowania produktu leczniczego Inrebic zgłaszano przypadki zwiększenia aktywności ALAT i AspAT oraz zgłoszono jeden przypadek niewydolności wątroby. Czynność wątroby powinna być monitorowana u pacjentów w punkcie początkowym, co najmniej raz w miesiącu przez pierwsze 3 miesiące, okresowo podczas leczenia i zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Po zaobserwowaniu objawów toksyczności pacjenci powinni być monitorowani co najmniej co 2 tygodnie aż do ustąpienia objawów. Wzrost aktywności ALAT i AspAT był zasadniczo odwracalny po wprowadzeniu zmian dawkowania lub zakończeniu leczenia (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Zwiększona aktywność amylazy i (lub) lipazy

Odnotowano zwiększenie aktywności amylazy i (lub) lipazy podczas stosowania produktu leczniczego Inrebic i zgłoszono jeden przypadek zapalenia trzustki. Aktywność amylazy i lipazy powinna być monitorowana u pacjentów w punkcie początkowym, co najmniej raz w miesiącu przez pierwsze 3 miesiące, okresowo podczas leczenia i zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Po zaobserwowaniu objawów toksyczności pacjenci powinni być monitorowani co najmniej co 2 tygodnie aż do ustąpienia objawów. W przypadku zwiększenia aktywności amylazy i (lub) lipazy stopnia 3. lub wyższego zaleca się wprowadzenie zmiany dawki (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Podwyższone stężenie kreatyniny

Odnotowano zwiększenie stężenia kreatyniny podczas stosowania produktu leczniczego Inrebic (patrz punkt 4.8). Stężenie kreatyniny powinno być monitorowane u pacjentów w punkcie początkowym, co najmniej raz w miesiącu przez pierwsze 3 miesiące, okresowo podczas leczenia i zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W przypadku ciężkich zaburzeń czynności nerek (CL_{cr} od 15 ml/min do 29 ml/min według C-G) zaleca się zmianę dawki (patrz punkt 4.2).

Interakcje

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Inrebic z silnymi inhibitorami CYP3A4 zwiększa ekspozycję na produkt leczniczy Inrebic. Zwiększona ekspozycja na produkt leczniczy Inrebic może zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. W przypadku silnych inhibitorów CYP3A4 należy rozważyć alternatywne metody leczenia, które nie wywołują silnego działania hamującego aktywności CYP3A4. Jeżeli nie można zastosować zamienników silnych inhibitorów CYP3A4, dawkę produktu leczniczego Inrebic należy zmniejszyć podczas stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 (np. ketokonazol, rytonawir). Należy uważnie monitorować pacjentów (np. co najmniej raz w tygodniu) pod kątem bezpieczeństwa stosowania. Długotrwałe stosowanie umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 może wymagać ścisłego monitorowania bezpieczeństwa

pacjentów, oraz, w razie konieczności, zmiany dawkowania w oparciu o występujące działania niepożądane (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Leki hamujące jednocześnie CYP3A4 i CYP2C19 (np. flukonazol, fluwoksamina) lub połączenia leków hamujących CYP3A4 i CYP2C19 mogą zwiększyć ekspozycję na produkt leczniczy Inrebic. Dlatego pacjenci przyjmujący jednocześnie podwójne inhibitory CYP3A4 i CYP2C19 mogą wymagać bardziej intensywnego monitorowania bezpieczeństwa i w razie potrzeby, biorąc pod uwagę działania niepożądane, modyfikacji dawki produktu leczniczego Inrebic (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Leki umiarkowanie lub silnie indukujące CYP3A4 (np. fenytoina, ryfampicyna, efawirenz) mogą zmniejszyć ekspozycję na produkt leczniczy Inrebic i należy unikać ich stosowania u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Inrebic (patrz punkt 4.5).

Jeśli produkt leczniczy Inrebic ma być stosowany razem z substratem CYP3A4 (np. midazolam, symwastatyna), CYP2C19 (np. omeprazol, S-mefenytoina) lub CYP2D6 (np. metoprolol, dekstrometorfan), należy w razie potrzeby modyfikować dawki leków stosowanych w skojarzeniu oraz ściśle monitorować bezpieczeństwo stosowania i skuteczność (patrz punkt 4.5).

Jeśli produkt leczniczy Inrebic ma być stosowany razem z lekami, które są wydalone przy udziale transportera kationów organicznych (ang. *organic cation transporter*, OCT) OCT2 oraz transportera wielolekowego i wypływu toksyn (ang. *multidrug and toxin extrusion*, MATE) (MATE)1/2 K (np. metformina), należy zachować ostrożność i w razie potrzeby zmodyfikować dawkę (patrz punkt 4.5).

Nie badano jednoczesnego stosowania krwiotwórczych czynników wzrostu oraz produktu leczniczego Inrebic. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność takiego połączenia nie są znane (patrz punkt 4.5 i 4.2).

Poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *major adverse cardiovascular event*, MACE)

W dużym randomizowanym badaniu z czynnym komparatorem, dotyczącym stosowania tofacytynibu (innego inhibitora kinazy JAK) u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 50 lat i starszych, z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, zaobserwowano większy odsetek poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE), zdefiniowanych jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem i udar mózgu niezakończony zgonem, wśród pacjentów otrzymujących tofacytynib w porównaniu z grupą otrzymującą inhibitory TNF.

Zgłaszano przypadki wystąpienia poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Inrebic. U każdego pacjenta przed rozpoczęciem lub kontynuowaniem leczenia produktem leczniczym Inrebic należy rozważyć związane z tym korzyści i ryzyko, szczególnie w przypadku pacjentów w wieku 65 lat i starszych, pacjentów, będących obecnie lub w przeszłości wieloletnimi palaczami oraz u pacjentów z miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego lub innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego.

Zakrzepica

W dużym randomizowanym badaniu z czynnym komparatorem, dotyczącym stosowania tofacytynibu (innego inhibitora kinazy JAK) u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 50 lat i starszych, z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, zaobserwowano większy odsetek (zależny od dawki) żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (VTE), w tym zakrzepicy żył głębokich (DVT) i zatorowości płucnej (PE) wśród pacjentów otrzymujących tofacytynib w porównaniu z grupą otrzymującą inhibitory TNF.

Zgłaszano przypadki wystąpienia zakrzepicy żył głębokich (DVT) oraz zatorowości płucnej (PE) u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Inrebic. U każdego pacjenta przed rozpoczęciem lub

kontynuowaniem leczenia produktem leczniczym Inrebic należy rozważyć związane z tym korzyści i ryzyko, szczególnie w przypadku pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (patrz także punkt 4.4 „Poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *major adverse cardiovascular event*, MACE)”).

U pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka VTE, innymi niż czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego lub nowotworowego, produkt leczniczy Inrebic należy stosować z zachowaniem ostrożności. Czynniki ryzyka VTE inne niż czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego lub nowotworowego obejmują przebyte VTE, poważną operację, unieruchomienie, stosowanie dwuskładnikowej antykoncepcji hormonalnej lub hormonalnej terapii zastępczej oraz dziedziczne zaburzenia krzepnięcia.

W trakcie leczenia produktem leczniczym Inrebic pacjentów należy poddawać regularnej ocenie pod kątem zmian w ryzyku wystąpienia VTE.

Pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi VTE należy bezzwłocznie poddać ocenie i zaprzestać podawania produktu leczniczego Inrebic u pacjentów z podejrzeniem VTE, niezależnie od stosowanej dawki.

Nowotwory wtórne

W dużym randomizowanym badaniu z czynnym komparatorem, dotyczącym stosowania tofacytynibu (innego inhibitora kinazy JAK) u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 50 lat i starszych, z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, zaobserwowano wyższy odsetek nowotworów wtórnych, szczególnie raka płuca, chłoniaka i nieczerniakowego raka skóry (NMSC) wśród pacjentów otrzymujących tofacytynib w porównaniu z grupą otrzymującą inhibitory TNF.

Zgłaszano przypadki wystąpienia chłoniaka i innych nowotworów złośliwych u pacjentów przyjmujących inhibitory kinazy (JAK) w tym produkt leczniczy Inrebic. U każdego pacjenta przed rozpoczęciem lub kontynuowaniem leczenia produktem leczniczym Inrebic należy rozważyć związane z tym korzyści i ryzyko, szczególnie w przypadku pacjentów w wieku 65 lat i starszych oraz u pacjentów, będących obecnie lub w przeszłości wieloletnimi palaczami.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Doświadczenie w stosowaniu u pacjentów w wieku 75 lat i powyżej jest ograniczone. W badaniach klinicznych, 13,8% (28/203) pacjentów leczonych produktem leczniczym Inrebic było w wieku 75 lat i powyżej, w tej grupie ciężkie działania niepożądane i działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia występowały częściej.

Substancje pomocnicze

Kapsułki produktu leczniczego Inrebic zawierają mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na fedratynib

Fedratynib jest metabolizowany przez wiele izoenzymów CYP *in vitro*, przy dominującym udziale CYP3A4 i mniejszym udziale CYP2C19 i monoooksygenaz zawierających flawinę (ang. *flavin containing monooxygenase*, FMO).

Silne i umiarkowane inhibitory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie ketokonazolu (silny inhibitor CYP3A4: 200 mg dwa razy na dobę) z pojedynczą dawką fedratynibu (300 mg) zwiększało pole pod krzywą stężenia fedratynibu w osoczu w czasie od zera do nieskończoności (AUC_{inf}) o około 3-krotnie (patrz punkt 4.2).

W oparciu o fizjologiczne modelowanie farmakokinetyczne (ang. *Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling*, PBPK), przewiduje się, że jednoczesne podawanie umiarkowanych inhibitorów CYP3A4, erytromycyny (500 mg trzy razy na dobę) lub diltiazemu (120 mg dwa razy na dobę) z fedratynibem 400 mg na dobę zwiększy AUC fedratynibu w stanie stacjonarnym 1,1-krotnie. Nie można wykluczyć wystąpienia działań niepożądanych po przedłużonym, jednoczesnym podawaniu umiarkowanego inhibitora CYP3A4.

Jednoczesne hamowanie CYP3A4 i CYP2C19

Jednoczesne podawanie flukonazolu (podwójny inhibitor CYP3A4 i CYP2C19, 200 mg raz na dobę) z pojedynczą dawką fedratynibu (100 mg) zwiększało AUC_{inf} fedratynibu 1,7-krotnie.

Na podstawie PBPK przewiduje się, że jednoczesne podawanie flukonazolu (200 mg raz na dobę) z fedratynibem w dawce 400 mg raz na dobę zwiększy AUC fedratynibu w stanie stacjonarnym 1,5-krotnie.

Ze względu na potencjalne zwiększenie ekspozycji na fedratynib pacjenci przyjmujący jednocześnie podwójne inhibitory CYP3A4 i CYP2C19 mogą wymagać bardziej intensywnego monitorowania bezpieczeństwa i w razie potrzeby, biorąc pod uwagę działania niepożądane, modyfikacji dawki produktu leczniczego Inrebic (patrz punkt 4.2).

Silne i umiarkowane induktory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie ryfampicyny (silnego induktora CYP3A4 w dawce 600 mg raz na dobę) lub efawirenu (umiarkowany induktor CYP3A4 w dawce 600 mg raz na dobę) z pojedynczą dawką fedratynibu (500 mg) powodowało zmniejszenie AUC_{inf} fedratynibu o odpowiednio około 80% i 50%.

Inhibitory pompy protonowej

Jednoczesne stosowanie pantoprazolu (inhibitora pompy protonowej: 40 mg dziennie) z pojedynczą dawką fedratynibu (500 mg) zwiększało AUC_{inf} fedratynibu w zakresie istotnym klinicznie (1,15-krotnie). W związku z tym, nie przewiduje się, aby wzrost pH w żołądku miał istotny klinicznie wpływ na ekspozycję na fedratynib i nie jest konieczne dostosowanie dawki w przypadku jednoczesnego podawania fedratynibu z lekami zwiększającymi pH w żołądku.

Wpływ fedratynibu na inne produkty lecznicze

Wpływ na enzymy: CYP3A4, CYP2C19 lub substraty CYP2D6

Jednoczesne stosowanie fedratynibu z substratem CYP3A4, midazolamem (2 mg), substratem CYP2C19, omeprazolem (20 mg) i substratem CYP2D6, metoprololem (100 mg), zwiększa AUC_{inf} midazolamu, omeprazolu i metoprololu odpowiednio 3,8-, 2,8-, 1,8-krotnie i stężenie maksymalne (C_{max}) odpowiednio 1,8-, 1,1- i 1,6-krotnie. W związku z tym, zmiany dawkowania produktów leczniczych, które są substratami CYP3A4, CYP2C19 lub CYP2D6, powinny być dokonywane w razie potrzeby ze ścisłym monitorowaniem bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Wpływ na transportery leków

W badaniach *in vitro*, fedratynib hamuje aktywność glikoproteiny P (P-gp), białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP), MATE1, MATE2-K, polipeptydów transportujących aniony organiczne (ang. *organic anion transport polypeptide*, OATP) OATP1B1, OATP1B3 oraz OCT2. Jednoczesne podawanie pojedynczej dawki fedratynibu (600 mg) z pojedynczą dawką digoksyny (substrat P-gp: 0,25 mg), rozuwastatyny (substrat OATP1B1/1B3 i BCRP: 10 mg) i metforminy (substrat OCT2 i MATE1/2-K: 1000 mg) nie miało klinicznie istotnego wpływu na AUC_{inf} digoksyny, rozuwastatyny i metforminy. W obecności fedratynibu, klirens nerkowy metforminy zmniejszył się o 36%. Działanie farmakodynamiczne metforminy obniżające stężenie glukozy wydaje się być zmniejszone w obecności fedratynibu, przy czym AUC_{0-3h} dla glukozy jest wyższe o 17%. Należy zachować ostrożność i w razie potrzeby zmodyfikować dawkowanie leków, które są wydalone przez nerki przy udziale OCT2 i MATE1/2-K.

Hematopoetyczne czynniki wzrostu

Nie badano jednoczesnego stosowania hematopoetycznych czynników wzrostu i fedratynibu. Nie wiadomo, czy hamowanie JAK przez fedratynib zmniejsza skuteczność hematopoetycznych czynników wzrostu lub czy hematopoetyczne czynniki wzrostu wpływają na skuteczność fedratynibu (patrz punkty 4.2 i 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet

Należy poinformować kobiety w wieku rozrodczym, aby unikały zajścia w ciążę podczas przyjmowania produktu leczniczego Inrebic i stosowały skuteczną antykoncepcję podczas stosowania produktu leczniczego Inrebic i przez co najmniej 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Inrebic u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3); narażenie w tych badaniach było niższe, niż narażenie u ludzi, gdy stosuje się zalecaną dawkę. Ze względu na swój mechanizm działania produkt leczniczy Inrebic może uszkadzać płód. Produkt leczniczy Inrebic należy do klasy leków, inhibitorów kinazy JAK, w przypadku których u ciężarnych samic szczurów i królików wykazano śmiertelność zarodkową i działanie teratogenne przy ekspozycji istotnej klinicznie. Stosowanie produktu leczniczego Inrebic jest przeciwwskazane w okresie ciąży (patrz punkt 4.3). Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia i przynajmniej przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki. W przypadku stosowania produktu leczniczego Inrebic w ciąży albo w przypadku zajścia w ciążę przez pacjentkę w trakcie przyjmowania tego produktu leczniczego, należy powiadomić pacjentkę o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy fedratynib i (lub) jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionych piersią niemowląt.

Kobiety nie powinny karmić piersią podczas stosowania produktu leczniczego Inrebic i przez co najmniej 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Inrebic.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu fedratynibu na płodność u ludzi. Brak danych dotyczących wpływu na płodność u zwierząt przy ekspozycji istotnej klinicznie (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Inrebic wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci, u których po przyjęciu produktu leczniczego Inrebic występują zawroty głowy, nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Inrebic zebrano od 608 pacjentów, którzy otrzymywali stałe dawki Inrebic w badaniach klinicznych fazy 1, 2 i 3.

Pierwotne lub wtórne włóknienie szpiku (JAKARTA, JAKARTA2, ARD11936)

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku (ang. *myelofibrosis*, MF), włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą (ang. *post polycythaemia vera myelofibrosis*, post-PV MF) lub włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną (ang. *post essential thrombocythemia myelofibrosis*, post-ET MF), przyjmujących produkt leczniczy Inrebic w dawce 400 mg (N = 203), w tym pacjentów po wcześniejszej ekspozycji na ruksolitynib (N = 97; JAKARTA2) mediana ekspozycji wynosiła 35,6 tygodnia (przedział od 0,7 do 114,6 tygodni) a mediana liczby rozpoczętych cykli (1 cykl = 28 dni) wynosiła 9. Sześćdziesiąt trzy procent z 203 pacjentów było leczonych przez 6 miesięcy lub dłużej, a 38% przez 12 miesięcy lub dłużej.

Wśród 203 pacjentów z MF leczonych dawką 400 mg produktu leczniczego Inrebic w badaniach klinicznych, najczęstszymi niehematologicznymi działaniami niepożądanymi były: biegunka (67,5%), nudności (61,6%) i wymioty (44,8%). Najczęstszymi hematologicznymi działaniami niepożądanymi były: niedokrwistość (99,0%) i małopłytkowość (68,5%), na podstawie badań laboratoryjnych (Tabela 2). Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi u pacjentów z MF leczonych dawką 400 mg były: niedokrwistość (2,5% na podstawie zgłaszanych działań niepożądanych, a nie badań laboratoryjnych) i biegunka (1,5%). Zakończenie udziału w badaniu ze względu na działania niepożądane, niezależnie od przyczyny, dotyczyło 24% pacjentów przyjmujących dawkę 400 mg produktu leczniczego Inrebic.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych przez cały czas trwania leczenia (Tabela 2) wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej klasy układów i narządów, działania niepożądane są wymienione według częstości występowania, zaczynając od działań obserwowanych najczęściej. Częstość występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Wszystkie działania niepożądane produktu leczniczego według klasyfikacji układów i narządów oraz preferowanej terminologii

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie dróg moczowych	Bardzo często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość ^a	Bardzo często
	Małopłytkowość ^a	Bardzo często
	Neutropenia ^a	Bardzo często
	Krwawienie ^b	Bardzo często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Podwyższona aktywność lipazy ^a	Bardzo często
	Podwyższona aktywność amylazy ^a	Bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Encefalopatia Wernickego	Często
	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Bardzo często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie Częstość
	Wymioty	Bardzo często
	Nudności	Bardzo często
	Zaparcia	Bardzo często
	Niestrawność	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej ^a	Bardzo często
	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej ^a	Bardzo często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból kości	Często
	Kurcze mięśni	Bardzo często
	Ból kończyn	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Wzrost stężenia kreatyniny we krwi ^a	Bardzo często
	Dyzuria	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie/ astenia	Bardzo często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała	Często

MedDRA (*Medical dictionary of regulatory activities*) = Słownik terminów medycznych dla czynności regulacyjnych
SMQ (*Standardized MedDRA Query*) = standaryzowany wpis MedDRA (grupowanie kilku preferowanych terminów MedDRA w celu ujęcia pojęcia medycznego).

^a Częstość opiera się na badaniach laboratoryjnych.

^b Krwawienie obejmuje wszelkie rodzaje związane z małopłytkowością wymagającą interwencji klinicznej. Krwawienie ocenia się przy użyciu terminów związanych z krwotokami MedDRA SMQ (szeroki zakres).

Opis wybranych działań niepożądanych

Encefalopatia, w tym encefalopatia Wernickego

Ciężkie przypadki encefalopatii, w tym 1 potwierdzony przypadek encefalopatii Wernickego zgłoszono u 1,3% (8/608) pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Inrebic w badaniach klinicznych; 7 pacjentów przyjmowało produkt leczniczy Inrebic w dawce 500 mg na dobę przed wystąpieniem objawów neurologicznych i występowały u nich czynniki predysponujące, takie jak niedożywienie, działania niepożądane ze strony żołądka i jelit oraz inne czynniki ryzyka, które mogą doprowadzić do niedoboru tiaminy. U jednego pacjenta leczonego produktem leczniczym Inrebic w dawce 400 mg stwierdzono encefalopatię wątrobową. Większość zdarzeń ustąpiła z pewnymi pozostającymi objawami neurologicznymi, w tym utratą pamięci, zaburzeniami poznawczymi i zawrotami głowy, z wyjątkiem jednego przypadku śmiertelnego (1/608; 0,16%). Był to pacjent z rakiem głowy i szyi, przerzutami do mózgu, trudnościami z jedzeniem i utratą masy ciała, który otrzymywał fedratynib w dawce 500 mg w ramach badania w innym wskazaniu (patrz punkt 4.2 i 4.4, aby zapoznać się ze szczegółowymi informacjami dotyczącymi monitorowania i postępowania oraz punkt 4.9).

W randomizowanym, kontrolowanym badaniu po wprowadzeniu do obrotu (FEDR-MF-002) porównującym fedratynib z najlepszą dostępną terapią (BAT) częstość występowania stężeń tiaminy poniżej dolnej granicy normy (< 70 nmol/l) wynosiła 20,9% dla fedratynibu w porównaniu z 4,5% dla BAT. W badaniu nie zaobserwowano stężeń tiaminy < 30 nmol/l. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego małego stężenia tiaminy po rozpoczęciu leczenia fedratynibem wynosiła 29,5 dnia. Częstość występowania małych stężeń tiaminy u uczestników otrzymujących fedratynib wynosiła 4,8% u osób otrzymujących suplementację tiaminy doustnie w dawce 100 mg na dobę w porównaniu do 23,9% u osób nieotrzymujących suplementacji tiaminy.

Toksyczny wpływ na układ pokarmowy

Nudności, wymioty i biegunka są najczęstszymi działaniami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Inrebic. U pacjentów z MF przyjmujących produkt leczniczy Inrebic w dawce 400 mg, biegunka wystąpiła u 68% pacjentów, nudności u 62% pacjentów a wymioty u 45% pacjentów. Biegunka, nudności i wymioty stopnia 3. wystąpiły odpowiednio u 5%, 0,5% i 2% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia nudności, wymiotów i biegunki dowolnego stopnia wynosiła 2 dni, przy czym w 75% przypadków wystąpiły one w ciągu 3 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Przerwy w przyjmowaniu i zmniejszenie dawki z powodu objawów toksyczności ze strony układu pokarmowego zgłoszono odpowiednio u 11% i 9% pacjentów. Stosowanie produktu leczniczego Inrebic w dawce 400 mg zakończono z powodu wystąpienia objawów toksyczności ze strony układu pokarmowego u 4% pacjentów (patrz punkt 4.2 i 4.4, aby zapoznać się ze szczegółowymi informacjami dotyczącymi monitorowania i postępowania).

Niedokrwistość

U 52% pacjentów z pierwotnym lub wtórnym włóknieniem szpiku leczonych produktem leczniczym Inrebic w dawce 400 mg, wystąpiła niedokrwistość stopnia 3. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia niedokrwistości stopnia 3. wynosiła około 60 dni, przy czym w 75% przypadków wystąpiła ona w ciągu 4 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. 58% pacjentów leczonych produktem leczniczym Inrebic w dawce 400 mg otrzymywało transfuzje krwinek czerwonych, a stosowanie produktu leczniczego Inrebic w dawce 400 mg z powodu niedokrwistości zakończono u 1,5% pacjentów (patrz punkt 4.2 i 4.4, aby zapoznać się ze szczegółowymi informacjami dotyczącymi monitorowania i postępowania).

Małopłytkowość

U pacjentów z pierwotnym lub wtórnym zwłóknieniem szpiku leczonych produktem leczniczym Inrebic w dawce 400 mg, odpowiednio u 14% i 9% pacjentów wystąpiła trombocytopenia stopnia 3. i 4. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia niedokrwistości stopnia 3. lub niedokrwistości stopnia 4. wynosiła około 70 dni, przy czym w 75% przypadków wystąpiła ona w ciągu 7 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. 9% pacjentów leczonych produktem leczniczym Inrebic w dawce 400 mg otrzymywało transfuzje płytek krwi. Krwawienie (związane z małopłytkowością), które wymagało interwencji klinicznej wystąpiło u 11% pacjentów. U 3% pacjentów zakończono leczenie z powodu małopłytkowości (patrz punkt 4.2 i 4.4, aby zapoznać się ze szczegółowymi informacjami dotyczącymi monitorowania i postępowania).

Neutropenia

Neutropenia stopnia 4. wystąpiła u 3,5% pacjentów, a u 0,5% pacjentów przerwano stosowanie leku z powodu neutropenii (patrz punkt 4.2 i 4.4, aby zapoznać się ze szczegółowymi informacjami dotyczącymi monitorowania i stosowania).

Hepatotoksyczność

Zwiększenie aktywności AlAT i AspAT (wszystkie stopnie) wystąpiły odpowiednio u 52% i 59% pacjentów, w tym stopnia 3. i 4. u odpowiednio 3% i 2% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Inrebic w dawce 400 mg. Mediana czasu do wystąpienia zwiększenia aktywności transaminazy dowolnego stopnia wynosiła około 1 miesiąca, przy czym w 75% przypadków wystąpiło ono w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia (patrz punkty 4.2 i 4.4, aby zapoznać się ze szczegółowymi informacjami dotyczącymi monitorowania i postępowania).

Zwiększenie aktywności amylazy i (lub) lipazy

Zwiększenie aktywności amylazy i (lub) lipazy (wszystkie stopnie) wystąpiło odpowiednio u 24% i 40% pacjentów z MF. Większość tych zdarzeń była stopnia 1. lub 2., a odpowiednio u 2,5% i 12% pacjentów była stopnia 3. lub 4. (patrz punkt 4.2). Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zwiększenia aktywności amylazy lub lipazy dowolnego stopnia 16 dni, przy czym w 75% przypadków, wystąpiła ona w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Zakończenie leczenia z powodu zwiększenia aktywności amylazy i (lub) lipazy wystąpiło u 1,0% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Inrebic w dawce 400 mg (patrz punkt 4.2 i 4.4, aby zapoznać się ze szczegółowymi informacjami dotyczącymi monitorowania i postępowania).

Zwiększone stężenie kreatyniny

Zwiększone stężenie kreatyniny (wszystkie stopnie) wystąpiło u 74% pacjentów z MF przyjmujących produkt leczniczy Inrebic w dawce 400 mg. Zwiększenie stężenia było zazwyczaj bezobjawowymi zdarzeniami stopnia 1. lub 2., przy czym zwiększenie stopnia 3. zaobserwowano u 3% pacjentów. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zwiększenia stężenia kreatyniny dowolnego stopnia wynosiła 27 dni, przy czym w 75% przypadków wystąpiła ona w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Przerwanie i zmniejszenie dawkowania z powodu zwiększonego stężenia kreatyniny zgłoszono odpowiednio u 1% i 0,5% pacjentów. U 1,5% pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Inrebic w dawce 400 mg zakończono leczenie z powodu zwiększenia stężenia kreatyniny (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie dotyczące przedawkowania produktu leczniczego Inrebic jest ograniczone. W trakcie badań klinicznych produktu leczniczego Inrebic u pacjentów z włóknieniem szpiku dawki były zwiększane do 600 mg na dobę, w tym obejmowały 1 przypadkowe przedawkowanie w dawce 800 mg. W dawkach powyżej 400 mg, objawy toksyczności ze strony układu pokarmowego, zmęczenie i zawroty głowy, a także niedokrwistość i małopłytkowość, występowały częściej. W zbiorczych danych klinicznych, encefalopatia, w tym encefalopatia Wernickiego, była związana z przyjmowaniem dawek 500 mg. W przypadku przedawkowania nie należy podawać dalszych dawek produktu leczniczego Inrebic; należy monitorować pacjenta i zastosować leczenie wspomagające, jeśli jest wskazane klinicznie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01EJ02

Mechanizm działania

Fedratynib jest inhibitorem kinazy z aktywnością przeciwko odmianie dzikiej oraz odmianie z mutacją aktywującą kinazy janusowej 2 (JAK2) oraz kinazie tyrozynowej podobnej do FMS-3 (FLT3). Fedratynib jest inhibitorem selektywnym wobec JAK2 z większą aktywnością hamującą wobec JAK2 niż wobec pochodzących z tej samej rodziny JAK1, JAK3 i TYK2. Fedratynib zmniejszał zależną od JAK-2 fosforylację przekaźnika sygnału i aktywatora transkrypcji (STAT3/5) białek, hamował proliferację złośliwych komórek *in vitro* oraz *in vivo*.

Działanie farmakodynamiczne

Fedratynib hamuje fosforylację przekaźnika sygnału i aktywatora transkrypcji (ang. *signal transducer and activator of transcription*, STAT) STAT3 indukowaną przez cytokiny w krwi pełnej u pacjentów z włóknieniem szpiku. Podanie pojedynczej dawki 300, 400 lub 500 mg fedratynibu spowodowało maksymalne zahamowanie fosforylacji STAT3 w przybliżeniu 2 godziny po podaniu, przy czym wartości wracają do poziomu bliskiego punktowi początkowemu po 24 godzinach. Podobny stopień

zahamowania osiągnięto w stanie stacjonarnym PK w dniu 15 cyklu 1, po podaniu 300, 400 lub 500 mg fedratynibu na dobę.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

U pacjentów z włóknieniem szpiku przeprowadzono dwa kluczowe badania kliniczne (JAKARTA i JAKARTA2). Badanie JAKARTA było randomizowanym badaniem fazy III z grupą kontrolną otrzymującą placebo z udziałem pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem kinazy JAK. Badanie JAKARTA2 było badaniem prowadzonym w jednej grupie z udziałem pacjentów leczonych ruksolitynibem.

JAKARTA: Pacjenci z włóknieniem szpiku, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorem kinazy JAK
Badanie JAKARTA było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną przyjmującą placebo badaniem fazy III z udziałem pacjentów z włóknieniem szpiku o średnim-2 lub wysokim ryzyku wystąpienia włóknienia szpiku, włóknienia szpiku wtórnego do czerwienicy prawdziwej lub włóknienia szpiku wtórnego do nadpłytkowości samoistnej i liczbą płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$. Zrandomizowano łącznie 289 pacjentów, do grupy przyjmującej produkt leczniczy Inrebic 500 mg (N = 97), 400 mg (n = 96) lub placebo (n = 96) raz na dobę przez co najmniej 24 tygodnie (6 cykli po 28 dni). Pacjenci z grupy przyjmującej placebo mogli przejść po 24 tygodniach do grupy leczenia substancją czynną. Dawka 400 mg wydawała się lepiej tolerowana niż dawka 500 mg, u mniejszej liczby pacjentów w grupie przyjmującej 400 mg zgłaszano działania niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*, TEAE) stopnia 3. lub 4., TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia, i TEAE prowadzące do zakończenia leczenia. 59% pacjentów stanowili mężczyźni, mediana wieku wynosiła 65 lat (zakres od 27 do 86 lat), z tego 40% pacjentów było w wieku pomiędzy 65 i 74 lat, 11% pacjentów miało co najmniej 75 lat. Sześćdziesiąt cztery procent (64%) pacjentów miało pierwotną postać MF, 26% miało MF wtórne do czerwienicy prawdziwej, a 10% MF wtórne do nadpłytkowości samoistnej. Pięćdziesiąt dwa procent (52%) pacjentów miało ryzyko pośrednie-2, a 48% miało chorobę wysokiego ryzyka. Mediana stężenia hemoglobiny w punkcie początkowym wynosiła 10,2 g/dl (zakres od 4,5 do 17,4 g/dl). Mediana liczby płytek krwi wynosiła $213,5 \times 10^9/l$ (zakres od 23,0 do $1155,0 \times 10^9/l$); 16,3% pacjentów miało liczbę płytek krwi $< 100 \times 10^9/l$, a 83,7% pacjentów miało liczbę płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$. Mediana wyczuwalnej długości śledziony wynosiła 15 cm (zakres od 4 do 40 cm) w punkcie początkowym, a mediana objętości śledziony mierzona za pomocą obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI) lub tomografii komputerowej (TK) wynosiła 2568,0 ml (zakres od 316 do 8244 ml) w punkcie wyjściowym. (Mediana normalnej objętości śledziony wynosi około 215 ml).

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek pacjentów, u których w tygodniu 24 (koniec cyklu 6.) wystąpiło zmniejszenie objętości śledziony w stosunku do wartości początkowej o $\geq 35\%$, mierzonej za pomocą MRI lub TK, które zostało potwierdzone 4 tygodnie później.

Głównym drugorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ zmniejszeniem wskaźnika nasilenia objawów (ang. *Total Symptom Score*, TSS) od punktu początkowego do końca cyklu 6., mierzony za pomocą dzienniczka zmodyfikowanego formularza oceny objawów włóknienia szpiku (ang. *Myelofibrosis Symptoms Assessment Form*, MFSAF) w wersji 2.0.

Analizy zmniejszania objętości śledziony przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3: Odsetek pacjentów osiągających zmniejszenie objętości śledziony od punktu wyjściowego do końca cyklu 6. w badaniu fazy III, JAKARTA (populacja *intent to treat*, ITT)

Objętość i wielkość śledziony na końcu cyklu 6.	Inrebic 400 mg N = 96 n (%)	Placebo N=96 n (%)
Objętość śledziony		
Odsetek (%) pacjentów ze zmniejszoną objętością śledziony o co najmniej 35% pod koniec cyklu 6.	45 (46,9)	1 (1,0)
95 % przedział ufności	36,9; 56,9	0,0; 3,1
Wartość p	p < 0,0001	
Odsetek (%) pacjentów ze zmniejszoną objętością śledziony o co najmniej 35% pod koniec cyklu 6 (z obrazowaniem kontrolnym wykonanym 4 tygodnie później)	35 (36,5)	1 (1,0)
95 % przedział ufności	26,8; 46,1	0,0; 3,1
Wartość p	p < 0,0001	

Wyższy odsetek pacjentów w grupie przyjmującej Inrebic w dawce 400 mg osiągnął spadek objętości śledziony o $\geq 35\%$ bez względu na obecność lub brak mutacji JAK^{V617F}.

W oparciu o metodę Kaplana-Meiera, mediana czasu trwania odpowiedzi śledziony wynosiła 18,2 miesiąca dla grupy przyjmującej produkt leczniczy Inrebic w dawce 400 mg.

Zmodyfikowana MF-SAF obejmowała 6 kluczowych objawów związanych z MF: nocne pocenie się, świąd, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, wczesne uczucie sytości, ból pod żebrami po lewej stronie oraz ból kości lub mięśni. Objawy mierzono na skali od 0 (brak) do 10 (najgorszy możliwy do wyobrażenia).

Odsetek pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją TSS (95% przedział ufności) na końcu cyklu 6. wyniósł 40,4% (36/89, 95% przedział ufności: 30,3%; 50,6%) w grupie przyjmującej Inrebic 400 mg i 8,6% (7/81, 95% przedział ufności: 2,5%; 14,8%) w grupie przyjmującej placebo.

JAKARTA2: Włóknienie szpiku u pacjentów leczonych ruksolitynibem

JAKARTA2 było wieloośrodkowym badaniem prowadzonym metodą otwartej próby z udziałem pacjentów leczonych wcześniej ruksolitynibem z rozpoznaniem włóknienia szpiku pośredniego-1 z objawami, pośredniego-2 lub wysokiego ryzyka u pacjentów z pierwotnym włóknieniem szpiku, włóknieniem szpiku poprzedzonym czerwienicą prawdziwą i włóknieniem szpiku poprzedzonym nadpłytkowością samoistną z powiększeniem śledziony i liczbą płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$. Do badania włączono łącznie 97 pacjentów, którzy byli wcześniej intensywnie leczeni (79% pacjentów otrzymało ≥ 2 wcześniejsze terapie i 13% otrzymało ≥ 4 wcześniejsze terapie) i leczono produktem leczniczym Inrebic 400 mg raz na dobę z dozwolonym zwiększaniem dawki do 600 mg. 55% pacjentów stanowili mężczyźni, mediana wieku wynosiła 67 lat (przedział od 38 do 83 lat), 46% pacjentów było w wieku pomiędzy 65 i 74 lat oraz 17% miało co najmniej 75 lat. Pięćdziesiąt pięć procent (55%) pacjentów miało pierwotną postać MF, 26% miało MF wtórne do czerwienicy prawdziwej, a 19% MF wtórne nadpłytkowości samoistnej. Szesnaście procent (16%) pacjentów miało chorobę pośrednią-1 z objawami, 49% miało chorobę pośrednią-2, a 35% chorobę wysokiego ryzyka. Mediana stężenia hemoglobiny w punkcie początkowym wynosiła 9,8 g/dl (zakres od 6,8 do 15,3 g/dl). Mediana liczby płytek krwi wynosiła $147 \times 10^9/l$ (przedział od $48,0$ do $929,0 \times 10^9/l$) w punkcie początkowym; 34,0% pacjentów miało liczbę płytek krwi $< 100 \times 10^9/l$, a 66,0% pacjentów miało liczbę płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$. U pacjentów mediana wyczuwalnej długości śledziony wynosiła 18 cm (przedział od 5 do 36 cm) w punkcie początkowym, a mediana objętości śledziony mierzona za pomocą obrazowania metodą rezonansu magnetycznego

(MRI) lub tomografii komputerowej (TK) wynosiła 2893,5 ml (zakres od 737 do 7815 ml) w punkcie początkowym.

Mediana czasu trwania wcześniejszego leczenia ruksolitynibem wynosiła 10,7 miesiąca (przedział od 0,1 do 62,4 miesiąca). Siedemdziesiąt jeden procent (71%) pacjentów otrzymywało dawkę 30 mg lub 40 mg ruksolitynibu na dobę przed włączeniem do badania.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek pacjentów, u których na koniec cyklu 6. wystąpiło mierzone za pomocą MRI lub TK zmniejszenie objętości śledziony w stosunku do wartości początkowej o $\geq 35\%$.

W odniesieniu do pierwszorzędownego punktu końcowego odsetek pacjentów (95% przedział ufności), u których wystąpiło mierzone za pomocą MRI lub TK przy dawce 400 mg zmniejszenie objętości śledziony o $\geq 35\%$ w momencie zakończenia cyklu 6., wyniósł 22,7% (22/97, 95% przedział ufności: 14,8%; 32,3%).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Inrebic we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w przypadku włóknienia szpiku (MF) (stosowanie u dzieci i młodzieży: patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Fedratynib w dawce 300 mg do 500 mg raz na dobę (0,75 do 1,25 raza zalecanej dawki 400 mg) powoduje proporcjonalny do dawki wzrost średniej geometrycznej stężenia fedratynibu C_{max} i pola pod krzywą czasu stężenia w osoczu w odstępie czasu dawkowania (AUC_{tau}). Średnie stężenie stanu stacjonarnego jest osiągane w ciągu 15 dni podawania dawki dobowej. Średnie wskaźniki akumulacji są podobne u dorosłych pacjentów z pierwotnym MF, MF poprzedzonym czerwienicą prawdziwą i MF poprzedzonym nadpłytkowością samoistną i mieszczą się w zakresie od 3- do 4-krotności.

W dawce 400 mg raz na dobę średnia geometryczna (współczynnik zmienności, %CV) stężenia fedratynibu C_{max} wynosi 1804 ng/ml (49%) i $AUC_{tau,ss}$ wynosi 26870 ng*godz. /ml (43%) u pacjentów z włóknieniem szpiku.

Po podaniu doustnym dawki 400 mg raz na dobę, fedratynib jest szybko wchłaniany i osiąga stężenie C_{max} w stanie stacjonarnym w ciągu 3 godzin (zakres: 2 do 4 godzin). Na podstawie badania bilansu masowego u ludzi, wchłanianie fedratynibu po podaniu doustnym wynosi około 63–77%.

Niskotłuszczowe, niskokaloryczne (łącznie 162 kalorie: 6% z tłuszczu, 78% z węglowodanów i 16% z białka) lub wysokotłuszczowe, wysokokaloryczne (łącznie 815 kalorii: 52% z tłuszczu i 33% z węglowodanów i 15% z białka) posiłki zwiększały AUC_{inf} do 24% i $C_{maks.}$ do 14% dla pojedynczej dawki 500 mg fedratynibu. W związku z tym fedratynib może być przyjmowany z posiłkiem lub bez, ponieważ nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę fedratynibu podczas przyjmowania go z posiłkiem. Podawanie z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu może zmniejszyć częstość występowania nudności i wymiotów, dlatego zaleca się przyjmowanie fedratynibu z posiłkiem.

Dystrybucja

Średnia pozorna objętość dystrybucji fedratynibu w stanie stacjonarnym wynosi 1770 l u pacjentów z włóknieniem szpiku przy dawkowaniu 400 mg raz na dobę, co sugeruje rozległą dystrybucję w tkankach. Wiązanie fedratynibu z białkami w ludzkim osoczu wynosi około 95%, głównie z kwaśną alfa1-glikoproteina.

Metabolizm

Fedratynib jest metabolizowany przez wiele izoenzymów CYP *in vitro*, przy dominującym udziale CYP3A4 i mniejszym udziale CYP2C19 i FMO.

Fedratynib był dominującym składnikiem (około 80% radioaktywności osocza) w krążeniu układowym po podaniu doustnym znakowanego radioaktywnie fedratynibu. Żaden z metabolitów nie stanowi więcej niż 10 % całkowitej ekspozycji związanej ze związkiem macierzystym.

Eliminacja

Po podaniu pojedynczej doustnej dawki znakowanego radioaktywnie fedratynibu, fedratynib był wydalany głównie w postaci metabolitów, przy czym około 77% radioaktywności było wydalone w kale i tylko około 5% w moczu. Niezmieniony związek macierzysty był głównym składnikiem *in excreta*, stanowiąc średnio odpowiednio około 23% i 3% dawki w kale i moczu.

Farmakokinetyka fedratynibu charakteryzuje się dwufazowym rozkładem z efektywnym okresem półtrwania wynoszącym 41 godzin, okresem półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynoszącym około 114 godzin i pozornym klirensiem (CL/F) (%CV) wynoszącym 13 l/h (51%) u pacjentów z włóknieniem szpiku.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek, masa ciała, płeć i rasa

W analizie farmakokinetyki populacyjnej danych skumulowanych pochodzących od 452 pacjentów nie zaobserwowano klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę fedratynibu w odniesieniu do wieku (analiza obejmująca 170 pacjentów w wieku od 65 do 74 lat, 54 w wieku 75–84 lat i 4 w wieku co najmniej 85 lat), masy ciała (od 40 do 135 kg), płci (analiza obejmująca 249 mężczyzn i 203 kobiety) oraz rasy (analiza obejmująca 399 pacjentów rasy białej, 7 pacjentów rasy czarnej, 44 pacjentów rasy azjatyckiej i 2 pacjentów innej rasy).

Zaburzenia czynności nerek

Po podaniu pojedynczej dawki 300 mg fedratynibu, AUC_{inf} fedratynibu zwiększyło się 1,5-krotnie u uczestników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CL_{cr} 30 ml/min do 59 ml/min według C-G) i 1,9-krotnie u uczestników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CL_{cr} 15 ml/min do 29 ml/min według C-G) w porównaniu do uczestników z prawidłową czynnością nerek (CL_{cr} ≥ 90 ml/min według C-G).

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej danych skumulowanych od 452 pacjentów nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu fedratynibu na farmakokinetykę w odniesieniu do łagodnego zaburzenia czynności nerek (zdefiniowanego jako $60 \leq \text{CL}_{cr} < 90$ ml/min).

Zaburzenia czynności wątroby

Bezpieczeństwo i farmakokinetykę pojedynczej doustnej dawki fedratynibu oceniano u uczestników z prawidłową czynnością wątroby i łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (klasa A, B wg klasyfikacji Childa-Pugha) dla dawki 300 mg; u uczestników z prawidłową czynnością wątroby i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugha) dla dawki 200 mg. Nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę fedratynibu u uczestników z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z uczestnikami z prawidłową czynnością wątroby (patrz punkt 4.2).

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej danych skumulowanych od 452 pacjentów nie zaobserwowano żadnego istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę fedratynibu łagodnych (definiowanego jako bilirubina całkowita ≤ GGN i AspAT > GGN lub bilirubina całkowita od 1 do 1,5 raza powyżej GGN i dowolne zwiększenie aktywności AspAT n = 115) lub umiarkowanych (definiowane jako bilirubina całkowita > 1,5 do 3 razy powyżej GGN i dowolne zwiększenie aktywności AspAT; n = 17) zaburzeń czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Fedratynib oceniano w badaniach bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych, genotoksyczności i badaniach toksyczności reprodukcyjnej oraz w badaniu rakotwórczości. Fedratynib nie był genotoksyczny i rakotwórczy w 6-miesięcznym modelu transgenicznych myszy Tg.rasH2. Badania przedkliniczne wykazały, że w przypadku klinicznie istotnych dawek, fedratynib nie hamuje transportu tiaminy w przewodzie pokarmowym ani mózgu (patrz punkty 4.2 i 4.8)

W badaniach toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych trwających do 9 miesięcy u myszy, szczurów i psów, główne zaobserwowane działania toksyczne dotyczyły hipoplazji szpiku kostnego, hipertrofii, martwicy i proliferacji dróg żółciowych, atrofii i (lub) deplekcji tkanki limfoidalnej, zwyrodnienia i martwicy kanalików nerkowych, zapalenia układu pokarmowego; zwyrodnienia i martwicy szkieletu i mięśnia sercowego, nacieku histiocytarnego płuca i objawów immunosupresji, w tym zapalenia płuc i (lub) ropnia. Najwyższa ekspozycja w osoczu obserwowana w badaniach działań toksycznych po podaniu dawek wielokrotnych wiązała się z poważną toksycznością, w tym śmiertelnością, i była poniżej tolerowanej ekspozycji w osoczu u pacjentów przyjmujących najwyższą zalecaną dawkę 400 mg, co sugeruje mniejszą wrażliwość na toksyczność w przypadku fedratynibu u ludzi niż w przypadku gatunków zwierząt poddawanych badaniom przedklinicznym. Nie uzyskano klinicznie istotnej ekspozycji u gatunków wykorzystywanych w badaniach toksykologicznych, dlatego badania te mają ograniczoną wartość w dostarczaniu istotnych klinicznie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania fedratynibu.

Płodność i wczesny rozwój embrionalny

Fedratynib nie miał wpływu na parametry cyklu rujowego, kopulację, płodność, częstość ciąży ani parametry rozrodcze u samców ani samic szczurów. Ekspozycja (AUC) wynosiła około 0,10 do 0,13 raza ekspozycji klinicznej przy zalecanej dawce 400 mg raz na dobę. W badaniu toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych, w przybliżeniu odpowiadającym ekspozycji u ludzi, fedratynib powodował aspermie, oligospermie i zwyrodnienie kanalików nasiennych u samców psów (patrz punkt 4.6).

Rozwój zarodkowy i płodowy

Podawanie fedratynibu ciężarnym samicom szczura podczas organogenezy (dzień 6. do 17. ciąży) wiązało się z działaniami niepożądanymi dotyczącymi rozwoju zarodkowo-płodowego, w tym utratą ciąży po implantacji, zmniejszeniem masy ciała płodów i zmianami szkieletowymi. Działania te występowały u szczurów po około 0,1 raza ekspozycji klinicznej w dziennej dawce 400 mg/dobę zalecanej do stosowania u ludzi. U królików fedratynib nie wykazywał toksyczności rozwojowej przy najwyższym poziomie dawki testowanej (ekspozycja około 0,08 razy ekspozycji klinicznej w dawce dobowej zalecanej do stosowania u ludzi).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Silikonowana celuloza mikrokrystaliczna (zawiera celulozę mikrokrystaliczną (E460) i krzemionkę koloidalną bezwodną (E551)).

Sodu fumaran stearylowy

Otoczka kapsułki

Żelatyna (E441)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

Tusz do nadruku

Szelak (E904)
Tytanu dwutlenek (E171)
Glikol propylenowy (E1520)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce w celu ochrony przed wilgocią.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenową nakrętką z zabezpieczeniem przed otwarciem przez dzieci i uszczelką zgrzewaną indukcyjnie.

Każda butelka zawiera 120 kapsułek twardych i jest zapakowana w pudełko tekturowe.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy zwrócić do farmaceuty w celu usunięcia zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1514/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8 luty 2021

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, albo w wyniku uzyskania istotnych informacji (dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego albo odnoszących się do minimalizacji ryzyka).

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

INREBIC 100 mg kapsułki twarde
fedratynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera fedratynibu dwuchlorowodorek jednowodny co odpowiada 100 mg fedratynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

120 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Kod QR do załączenia
www.inrebic-eu-pil.com

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1514/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

INREBIC

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**BUTELKA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

INREBIC 100 mg kapsułki twarde
fedratynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera fedratynibu dwuchlorowodorek jednowodny co odpowiada 100 mg fedratynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

120 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1514/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Inrebic 100 mg kapsułki twarde fedratynib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi albo farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Inrebic i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Inrebic
3. Jak przyjmować lek Inrebic
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Inrebic
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Inrebic i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Inrebic

Lek Inrebic zawiera substancję czynną fedratynib. Jest to jeden z leków znanych jako „inhibitory kinazy białkowej”.

W jakim celu stosuje się lek Inrebic

Lek Inrebic jest stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z powiększoną śledzioną lub z objawami związanymi z włóknieniem szpiku, rzadką postacią raka krwi.

Jak działa lek Inrebic

Powiększenie śledziony jest jedną z cech włóknienia szpiku kostnego. Włóknienie szpiku jest zaburzeniem szpiku kostnego, w którym szpik jest zastępowany przez tkankę bliznowatą. Nieprawidłowy szpik nie może już wytwarzać wystarczającej ilości prawidłowych krwinek i w wyniku tego śledzioną znacznie się powiększa. Blokując działanie niektórych enzymów (zwanych kinazami janusowymi), lek Inrebic może zmniejszyć śledzionę u pacjentów z włóknieniem szpiku i złagodzić objawy takie jak gorączka, nocne pocenie się, ból kości i spadek masy ciała u pacjentów z włóknieniem szpiku.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Inrebic

Kiedy nie przyjmować leku Inrebic

- jeśli pacjent ma uczulenie na fedratynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub uważa, że może być w ciąży.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania tych kapsułek i w trakcie leczenia należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeżeli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących objawów:

Choroba mózgu zwana encefalopatią, w tym encefalopatia Wernickego

- Splątanie, utrata pamięci lub trudności z myśleniem; utrata równowagi lub trudności z chodzeniem.
 - Problemy z oczami, takie jak przypadkowe ruchy oczu, podwójne widzenie, niewyraźne widzenie i utrata widzenia.
- Mogą one świadczyć o chorobie mózgu zwanej encefalopatią, w tym encefalopatii Wernickego, która może prowadzić do zgonu.
- W razie wystąpienia któregoś z tych objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

W trakcie leczenia należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, jeśli:

- u pacjenta występuje nasilone zmęczenie, duszność, bladość skóry lub szybkie bicie serca – mogą to być objawy zmniejszenia liczby czerwonych krwinek;
- u pacjenta występują nietypowe krwawienie lub zasinienie pod skórą, dłuższe niż zwykle krwawienie po pobraniu krwi lub krwawienie z dziąseł – mogą to być objawy zmniejszenia liczby płytek krwi;
- u pacjenta występują częste lub powtarzające się infekcje, które mogą być oznaką małej liczby białych krwinek;
- u pacjenta występują nudności, wymioty lub biegunka;
- pacjent choruje na choroby nerek (obecnie lub w przeszłości);
- pacjent choruje na choroby wątroby (obecnie lub w przeszłości);
- pacjent choruje na choroby trzustki (obecnie lub w przeszłości).

Podczas stosowania podobnego rodzaju leku w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów zaobserwowano występowanie problemów z sercem, zakrzepów i nowotworów. Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty przed rozpoczęciem leczenia lub w jego trakcie, jeżeli:

- pacjent jest w wieku ponad 65 lat. Pacjenci w wieku 65 lat i starsi mogą być narażeni na większe ryzyko problemów z sercem, w tym zawału, oraz niektórych rodzajów nowotworów;
- u pacjenta występują obecnie lub występowały w przeszłości problemy z sercem;
- u pacjenta występuje obecnie lub występowała w przeszłości choroba nowotworowa;
- pacjent pali papierosy lub palił je w przeszłości;
- u pacjenta występowały w przeszłości zakrzepy w żyłach kończyn dolnych (zakrzepica żył głębokich) lub w płucach (zatorowość płucna);
- u pacjenta nagle występują duszności lub trudności z oddychaniem, ból w klatce piersiowej lub górnej części pleców, obrzęk kończyn dolnych lub górnych, ból lub tkliwość w nodze, zaczerwienienie lub przebarwienie kończyn dolnych lub górnych, ponieważ mogą to być objawy zakrzepów w żyłach;
- pacjent zauważy nowe narośla na skórze lub zmiany w istniejących naroślach; lekarz może zalecić regularne kontrole stanu skóry w trakcie leczenia lekiem Inrebic.

Lekarz porozmawia z pacjentem o tym, czy lek Inrebic jest dla niego odpowiedni.

Badania krwi

Przed i w trakcie leczenia zostaną przeprowadzone badania krwi w celu sprawdzenia ilości krwinek (czerwonych krwinek, białych krwinek i płytek krwi) oraz czynności wątroby i trzustki.

Przed rozpoczęciem leczenia zostanie przeprowadzone badanie krwi w celu sprawdzenia stężenia witaminy B1. Lekarz zaleci również przyjmowanie dawki dobowej 100 mg suplementu witaminy B1 w trakcie leczenia. Lekarz może również zlecić dodatkowe badania krwi w celu sprawdzenia stężenia witaminy B1 w trakcie leczenia.

W oparciu o wyniki badań krwi lekarz prowadzący może dostosować dawkę lub przerwać leczenie, jeśli będzie to konieczne.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować leku Inrebic u dzieci ani młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ ten lek nie był badany w tej grupie wiekowej.

Lek Inrebic a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Lek Inrebic może wpływać na sposób działania niektórych innych leków. Niektóre inne leki mogą również wpływać na działanie leku Inrebic.

Następujące leki mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych podczas przyjmowania leku Inrebic:

- ketokonazol, flukonazol (stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych);
- fluwoksamina (stosowana w leczeniu depresji);
- rytonawir (stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV/AIDS).

Następujące leki mogą zmniejszyć skuteczność leku Inrebic:

- ryfampicyna (stosowana w leczeniu gruźlicy i pewnych innych zakażeń);
- fenytoina (stosowana w leczeniu i kontrolowaniu padaczki, ataków lub napadów);
- efawirenz (stosowany w leczeniu zakażeń HIV/AIDS);

Lek Inrebic może wpływać na inne leki:

- midazolam (stosowany w bezsenności lub stanach lękowych);
- omeprazol (stosowany w leczeniu problemów żołądkowych);
- metoprolol (stosowany w leczeniu dusznicy bolesnej lub wysokiego ciśnienia krwi);
- metformina (stosowana w celu obniżenia stężenia cukru we krwi);
- symwastatyna, s-mefenytoina i dekstrometorfan.

Lekarz zdecyduje, czy dawka musi zostać zmieniona.

Należy również poinformować lekarza, jeśli pacjent niedawno przeszedł zabieg operacyjny lub jeśli planowany jest zabieg operacyjny albo zabieg medyczny, ponieważ lek Inrebic może wchodzić w interakcję z pewnymi lekami uspokajającymi.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie należy przyjmować leku Inrebic podczas ciąży. Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym, musi stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas przyjmowania tych kapsułek i unikać zajścia w ciążę przez co najmniej miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki.

Nie należy karmić piersią podczas przyjmowania leku Inrebic i przez co najmniej miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki, ponieważ nie wiadomo, czy lek przenika do mleka matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

W razie wystąpienia zawrotów głowy nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu ustąpienia tych objawów.

Lek Inrebic zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Inrebic

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to 400 mg (cztery kapsułki 100 mg) doustnie raz na dobę.

Przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie zostaną przeprowadzone badania krwi, aby umożliwić monitorowanie leczenia. Lekarz zaleci również przyjmowanie dawki dobowej 100 mg suplementu witaminy B1 w trakcie leczenia (patrz punkt 2 „Badania krwi”).

W razie wystąpienia pewnych działań niepożądanych podczas przyjmowania leku Inrebic (patrz punkt 4), lekarz może tymczasowo zmniejszyć dawkę lub zakończyć leczenie.

Przyjmowanie tych kapsulek

- połknąć kapsułki w całości, najlepiej z wodą;
- nie otwierać, nie łamać ani nie żuć kapsulek;
- kapsułki można przyjmować zarówno z posiłkiem jak i bez posiłku, jednak najlepiej jest przyjmować je z posiłkiem, aby uniknąć uczucia nudności (mdłości) lub wystąpienia wymiotów.

Należy kontynuować przyjmowanie leku Inrebic tak długo, jak zaleci lekarz. Jest to leczenie długoterminowe.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Inrebic

Jeśli pacjent przypadkowo przyjmie zbyt wiele kapsulek leku Inrebic lub dawkę większą, niż przepisana, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie przyjęcia leku Inrebic

W przypadku pominięcia dawki lub wystąpienia wymiotów po przyjęciu kapsułki, pominąć tę dawkę i przyjąć kolejną zaplanowaną dawkę o zwykłej porze następnego dnia. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej lub wymiotowanej kapsułki.

Przerwanie przyjmowania leku Inrebic

Nie przerywać przyjmowania leku Inrebic, jeśli nie zaleci tego lekarz.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeżeli pacjent zauważy którykolwiek z poniższych objawów, które mogą być oznaką poważnego schorzenia mózgu, zwanego encefalopatią (w tym encefalopatią Wernickego):

- splątanie, utrata pamięci lub trudności z myśleniem;
- utrata równowagi lub trudności z chodzeniem;
- problemy z oczami, takie jak podwójne widzenie, niewyraźne widzenie i utrata widzenia lub niekontrolowane ruchy gałek ocznych.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Mogą one obejmować:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- mała liczba czerwonych krwinek, co może powodować zmęczenie, duszność, bladość skóry lub szybkie bicie serca (*niedokrwistość*);

- zmniejszenie liczby płytek krwi, co może powodować krwawienie lub łatwe powstawanie zasinienia (*malopłytkowość*);
- zmniejszenie liczby białych krwinek (*neutropenia*) czasami z gorączką. Niski poziom białych krwinek może obniżyć zdolność do zwalczania zakażeń;
- nudności (*mdłości*) lub wymioty;
- biegunka;
- zaparcia;
- krwawienia;
- zakażenie dróg moczowych;
- ból głowy;
- kurcze mięśni;
- zmęczenie (*wyczerpanie*) lub osłabienie (*astenia*);
- Zmiany w wynikach badań krwi (*zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, podwyższone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności amylazy i lipazy*). Mogą to być oznaki problemów z wątrobą nerkami lub trzustką.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 osoby na 10):

- zawroty głowy;
- wzrost ciśnienia krwi (*nadciśnienie tętnicze*);
- niestrawność (dyspepsja);
- ból kości;
- ból kończyn, dłoni lub stóp;
- zwiększenie masy ciała;
- bolesne oddawanie moczu.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Inrebic

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i butelce po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce w celu ochrony przed wilgocią.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Inrebic

- Substancją czynną leku jest fedratynib. Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg fedratynibu (w postaci fedratynibu dwuchlorowodoru jednowodnego).

- Pozostałe składniki to:
 - zawartość kapsułki to silikonowana celuloza mikrokrystaliczna (zawiera celulozę mikrokrystaliczną (E460), krzemionkę koloidalną bezwodną (E551) i sodu fumaran stearylowy. Patrz punkt 2, „Lek Inrebic zawiera sól”.
 - Powłoka kapsułki zawiera żelatynę (E441), tytanu dwutlenek (E171) i żelaza tlenek czerwony (E172).
 - Biały tusz do nadruku zawiera szelak (E904), tytanu dwutlenek (E171) i glikol propylenowy (E1520).

Jak wygląda lek Inrebic i co zawiera opakowanie

- Inrebic ma formę czerwono-brązowych kapsułek o wymiarach 21,4–22,0 mm, z białym nadrukiem „FEDR” na wieczku i „100 mg” na korpusie.
- Kapsułki są zapakowane w butelkę z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z uszczelką i polipropylenową nakrętką z zabezpieczeniem przed otwarciem przez dzieci. Każda butelka zawiera 120 kapsułek i jest zapakowana w pudełko tekturowe.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Eesti

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

Nederland

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

Norge

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: + 371 66164750

medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <https://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Szczegółowe i aktualne informacje na temat tego leku są również dostępne po zeskanowaniu za pomocą smartfonu kodu QR zamieszczonego na opakowaniu zewnętrznym. Te same informacje są dostępne na następującej stronie internetowej: <http://www.inrebic-eu-pil.com>.