

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Inrebic 100 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje monohydrát dihydrochloridu fedratinibu zodpovedajúci 100 mg fedratinibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Červenasto-hnedé nepriehľadné kapsuly s veľkosťou 21,4 – 22,0 mm, (veľkosť 0), s vytlačeným nápisom „FEDR“ na vrchnej časti a „100 mg“ na tele kapsuly bielym atramentom.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Inrebic je indikovaný dospelým na liečbu splenomegálie súvisiacej s ochorením alebo symptómov splenomegálie u pacientov s primárnou myelofibrózou, myelofibrózou po polycytémii vera alebo s myelofibrózou po esenciálnej trombocytémii, ktorí sa doposiaľ neliečili inhibítorom Janusovej kinázy (JAK) alebo sa liečili ruxolitinibom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba Inrebicom sa má začať a vykonávať pod dohľadom lekárov so skúsenosťami s podávaním protinádorových liekov.

Dávkovanie

U pacientov, ktorí sa liečia ruxolitinibom, sa pred začatím liečby Inrebicom musí znižovať dávka ruxolitinibu a vysadiť ruxolitinib podľa informácií o predpisovaní ruxolitinibu.

Výšetrenia východiskových hladín tiamínu (vitamín B1), celkového krvného obrazu, panelu funkcií pečene, amylázy/lipázy, hladiny močovínového dusíka v krvi (BUN) a kreatinínu sa majú vykonávať pred začatím liečby Inrebicom, pravidelne počas liečby a podľa klinických prejavov. Liečba Inrebicom sa nemá začať u pacientov s deficienciou tiamínu, kým sa neupraví hladina tiamínu (pozri časť 4.4). Liečbu Inrebicom sa neodporúča začať u pacientov s východiskovým počtom krvných doštičiek pod $50 \times 10^9/l$ a ANC $< 1,0 \times 10^9/l$.

Odporúča sa v súlade s miestnou praxou podávať profylaktické antiemetiká počas prvých 8 týždňov liečby a pokračovať v ich podávaní podľa klinických prejavov (pozri časť 4.4). Podávanie Inrebicu s jedlom s vysokým obsahom tuku môže znížiť výskyt nevoľnosti a vracania.

Odporúčaná dávka Inrebicu je 400 mg jedenkrát denne.

Liečba môže pokračovať dovtedy, kým majú pacienti z liečby klinický prínos. Pri hematologických a nehematologických toxicitách je potrebné zvážiť úpravu dávok (tabuľka 1). U pacientov, ktorí nedokážu tolerovať dávku 200 mg denne, sa má liečba Inrebicom prerušiť.

Ak sa vynechá dávka, ďalšia plánovaná dávka sa má užiť nasledujúci deň. Nemajú sa užívať kapsuly navyše, aby sa nahradila vynechaná dávka.

Úpravy dávok

Úpravy dávok pri hematologických toxicitách, nehematologických toxicitách a liečbe Wernického encefalopatie (WE) sú uvedené v tabuľke 1.

Regulovanie hladín tiamínu dávkou

Pred začatím liečby a počas liečby sa majú doplniť hladiny tiamínu, ak sú nízke. Počas liečby sa majú kontrolovať hladiny tiamínu pravidelne (napr. mesačne počas prvých 3 mesiacov a potom každé 3 mesiace) a podľa klinických prejavov (pozri časť 4.4).

Úpravy dávok pri súbežnom užívaní silných inhibítorov CYP3A4

Ak sa nedá vyhnúť súbežnému užívaniu silných inhibítorov CYP3A4, dávka Inrebicu sa má znížiť na 200 mg. U pacientov sa musí starostlivo monitorovať bezpečnosť (napr. najmenej raz za týždeň) (pozri časť 4.4 a 4.5).

V prípadoch, keď sa súbežné podávanie silného inhibítora CYP3A4 preruší, dávka Inrebicu sa má zvýšiť na 300 mg jedenkrát denne počas prvých dvoch týždňov po prerušení podávania inhibítora CYP3A4 a potom na 400 mg jedenkrát denne podľa znášanlivosti. Podľa potreby sa majú vykonať ďalšie úpravy dávok na základe monitorovania bezpečnosti a účinnosti súvisiacej s Inrebicom.

Opätovné zvyšovanie dávok

Ak sa nežiaduca reakcia vyvolaná Inrebicom, ktorá viedla k zníženiu dávky, dostane účinnou starostlivosťou pod kontrolu a ak je nie je toxicita prítomná minimálne 28 dní, veľkosť dávky sa môže opätovne zvyšovať o jednu veľkosť dávky mesačne až po dosiahnutie pôvodnej veľkosti dávky. Opätovné zvyšovanie dávky sa neodporúča, ak k zníženiu dávky došlo z dôvodu nehematologickej toxicity 4. stupňa, z dôvodu zvýšenia hladiny alanín-aminotransferázy (ALT), aspartát-aminotransferázy (AST) alebo celkového bilirubínu \geq 3. stupňa alebo z dôvodu opätovného výskytu hematologickej toxicity 4. stupňa.

Tabuľka 1: Zníženia dávok pri hematologických, nehematologických toxicitách vyžadujúcich si liečbu a pri liečbe Wernického encefalopatie

Hematologická toxicita	Zníženie dávky
Trombocytopenia 3. stupňa s aktívnym krvácaním (počet krvných doštičiek < 50 x 10 ⁹ /l) alebo trombocytopenia 4. stupňa (počet krvných doštičiek < 25 x 10 ⁹ /l)	Prerušte podávanie dávky Inrebicu až do ustúpenia na ≤ 2. stupeň (počet krvných doštičiek < 75 x 10 ⁹ /l) alebo na východiskovú hodnotu. Znovu začnite podávať dávku o 100 mg denne nižšiu než naposledy podaná dávka.
Neutropénia 4. stupňa (absolútny počet neutrofilov [absolute neutrophil count, ANC] < 0,5 x 10 ⁹ /l)	Prerušte podávanie dávky Inrebicu až do ustúpenia na ≤ 2. stupeň (ANC < 1,5 x 10 ⁹ /l) alebo na východiskovú hodnotu. Znovu začnite podávať dávku o 100 mg denne nižšiu než naposledy podaná dávka. Podľa uváženia lekára sa môžu použiť granulocytové rastové faktory (pozri časti 4.4 a 4.5).
Anémia 3. a vyššieho stupňa, indikovaná transfúzia (hladina hemoglobínu < 8,0 g/dl)	Prerušte podávanie dávky Inrebicu až do ustúpenia na ≤ 2. stupeň (hladina hemoglobínu < 10,0 g/dl) alebo na východiskovú hodnotu. Znovu začnite podávať dávku o 100 mg denne nižšiu než naposledy podaná dávka.
Opätovný výskyt hematologickej toxicity 4. stupňa	Prerušenie liečby Inrebicom podľa uváženia lekára.
Nehematologická toxicita	Zníženie dávky
Nevôľnosť, vracanie alebo hnačka ≥ 3. stupňa nereagujúce na podporné opatrenia do 48 hodín	Prerušte podávanie dávky Inrebicu až do ustúpenia na ≤ 1. stupeň alebo na východiskovú hodnotu. Znovu začnite podávať dávku o 100 mg denne nižšiu než naposledy podaná dávka.
≥ 3. stupeň hladiny ALT/AST (> 5,0 až 20,0 x horná hranica normálu [ULN]) alebo bilirubínu (> 3,0 až 10,0 ULN)	Prerušte podávanie dávky Inrebicu až do ustúpenia na ≤ 1. stupeň (AST/ALT (> ULN – 3,0 x ULN) alebo bilirubín (> ULN – 1,5 x ULN)) alebo na východiskovú hodnotu. Znovu začnite podávať dávku o 100 mg denne nižšiu než naposledy podaná dávka. Monitorujte hladiny ALT, AST a bilirubínu (celkový a priamy) každé 2 týždne počas najmenej 3 mesiacov od zníženia dávky. Ak sa znova vyskytne zvýšenie na 3. alebo vyšší stupeň, prerušte liečbu Inrebicom.
≥ 3. stupeň hladiny amylázy/lipázy (> 2,0 až 5,0 x ULN)	Prerušte podávanie dávky Inrebicu až do ustúpenia na 1. stupeň (> ULN – 1,5 x ULN) alebo na východiskovú hodnotu. Znovu začnite podávať dávku o 100 mg denne nižšiu než naposledy podaná dávka. Monitorujte hladiny amylázy/lipázy každé 2 týždne počas najmenej 3 mesiacov od zníženia dávky. Ak sa znova vyskytne zvýšenie na 3. alebo vyšší stupeň, prerušte liečbu Inrebicom.

Iné nehematologické toxicity ≥ 3 . stupňa	Prerušte podávanie dávky Inrebicu až do ustúpenia na ≤ 1 . stupeň alebo na východiskovú hodnotu. Znovu začnite podávať dávku o 100 mg denne nižšiu než naposledy podaná dávka.
Regulovanie hladín tiamínu a liečba Wernického encefalopatie	Zníženie dávky
V prípade hladín tiamínu $<$ normálne rozmedzie (74 až 222 nmol/l)*, ale ≥ 30 nmol/l bez prejavov alebo príznakov WE	Prerušte liečbu Inrebicom. Podávajte perorálnu dávku 100 mg tiamínu denne, až kým sa hladiny tiamínu nedostanú do normálneho rozmedzia*. Zvážte opätovné začatie liečby Inrebicom, keď budú hladiny tiamínu v normálnom rozmedzí*.
V prípade hladín tiamínu < 30 nmol/l bez prejavov alebo symptómov WE	Prerušte liečbu Inrebicom. Začnite liečbu parenterálnym tiamínom v terapeutických dávkach, až kým sa hladiny tiamínu nedostanú do normálneho rozmedzia*. Zvážte opätovné začatie liečby Inrebicom, keď budú hladiny tiamínu v normálnom rozmedzí*.
V prípade prejavov alebo symptómov WE bez ohľadu na hladiny tiamínu	Prerušte liečbu Inrebicom a ihneď podávajte parenterálny tiamín v terapeutických dávkach.

*normálne rozmedzie tiamínu sa môže líšiť v závislosti od metód, ktoré používa laboratórium.

Špeciálne populácie

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu [CLcr] 15 ml/min až 29 ml/min podľa Cockcrofta-Gaulta [C-G]), sa má dávka znížiť na 200 mg. U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (CLcr 30 ml/min až 89 ml/min podľa C-G) sa neodporúča žiadna úprava začiatkovej dávky. Z dôvodu potenciálneho zvýšenia expozície sa u pacientov s už existujúcou stredne závažnou poruchou funkcie obličiek môže vyžadovať monitorovanie bezpečnosti najmenej raz za týždeň a v prípade potreby úpravy dávok podľa nežiaducich reakcií.

Porucha funkcie pečene

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene nebola hodnotená farmakokinetika Inrebicu. Pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha alebo celkový bilirubín > 3 -násobok hornej ULN a akékoľvek zvýšenie hladiny AST) sa nemá podávať Inrebic. U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa neodporúča žiadna úprava začiatkovej dávky.

Starší pacienti

U starších pacientov (vo veku > 65 rokov) sa nevyžadujú žiadne dodatočné úpravy dávok.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Inrebicu u detí a dospelých vo veku do 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Inrebic je určený na perorálne použitie.

Kapsuly sa nemajú otvárať, lámať ani žuť. Majú sa prehltnúť celé, najlepšie je ich zapíť vodou, a môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla. Podávanie s jedlom s vysokým obsahom tuku môže znížiť výskyt nevoľnosti a vracania, preto sa odporúča užívať s jedlom.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Gravidita (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Encefalopatia vrátane Wernického encefalopatie

U pacientov užívajúcich Inrebic boli hlásené prípady závažnej a smrteľnej encefalopatie vrátane Wernického encefalopatie. Wernického encefalopatia je neurologický akútny stav vyvolaný nedostatkom tiamínu (vitamínu B1). K prejavom a symptómom Wernického encefalopatie môže patriť ataxia, zmeny v duševnom stave a oftalmoplégia (napr. nystagmus, diplopia). Akákoľvek zmena v duševnom stave, zmätenosť alebo porucha pamäti majú vyvolať obavy z možného výskytu encefalopatie vrátane Wernického encefalopatie a podnietiť úplné posúdenie stavu vrátane neurologického vyšetrenia, hodnotenia hladín tiamínu a zobrazovania (pozri časti 4.2 a 4.8).

Hladiny tiamínu a nutričný stav u pacientov sa majú vyhodnocovať pred začatím liečby Inrebicom, pravidelne počas liečby (napr. mesačne počas prvých 3 mesiacov a potom každé 3 mesiace) a podľa klinických prejavov. Liečba Inrebicom sa nemá začať u pacientov s deficienciou tiamínu. Pred začatím liečby a počas liečby sa majú doplniť hladiny tiamínu, ak sú nízke. Ak je podozrenie na encefalopatiu, ihneď sa má prerušiť liečba Inrebicom, má sa začať liečba parenterálnym tiamínom a zároveň vyšetriť všetky možné príčiny. Pacient má byť monitorovaný, až kým symptómy neustúpia alebo sa nezmiernia a hladiny tiamínu sa neznorlizujú (pozri časti 4.2 a 4.8).

Anémia, trombocytopénia a neutropénia

Liečba Inrebicom môže spôsobiť anémiu, trombocytopéniu a neutropéniu. Pred začatím liečby, pravidelne počas liečby a podľa klinickej indikácie sa má kontrolovať celkový krvný obraz (pozri časti 4.2 a 4.8). Inrebic sa neskúmal u pacientov s východiskovým počtom krvných doštičiek $< 50 \times 10^9/l$ a ANC $< 1,0 \times 10^9/l$.

Anémia

Anémia sa vo všeobecnosti vyskytuje počas prvých 3 mesiacov liečby. U pacientov s hladinou hemoglobínu nižšou ako 10,0 g/dl na začiatku liečby je vyššia pravdepodobnosť výskytu anémie 3. alebo vyššieho stupňa počas liečby a je potrebné ich dôkladne monitorovať (napr. raz za týždeň počas prvého mesiaca až do zlepšenia sa hladín hemoglobínu). U pacientov s anémiou sa môžu vyžadovať transfúzie krvi. Zvážte zníženie dávky u pacientov s anémiou, najmä u tých, ktorí sú závislí od transfúzie červených krviniek (pozri časti 4.2 a 4.8).

Trombocytopénia

Trombocytopénia sa vo všeobecnosti vyskytuje počas prvých 3 mesiacov liečby. U pacientov s nízkym počtom krvných doštičiek ($< 100 \times 10^9/l$) na začiatku liečby je vyššia pravdepodobnosť výskytu trombocytopénie 3. alebo vyššieho stupňa počas liečby a je potrebné ich dôkladne monitorovať (napr. raz za týždeň počas prvého mesiaca až do zlepšenia sa počtu krvných doštičiek) (pozri časti 4.2 a 4.8). Trombocytopénia je vo všeobecnosti reverzibilná a zvyčajne sa lieči podpornou liečbou, ako sú prerušenia podávania dávok, zníženie dávky a/alebo transfúzie krvných doštičiek, ak je to potrebné. Pacienti majú byť upozornení na zvýšené riziko výskytu krvácania súvisiaceho s trombocytopéniou.

Neutropénia

Neutropénia bola vo všeobecnosti reverzibilná a bola liečená dočasným pozastavením podávania Inrebicu (pozri časti 4.2 a 4.8).

Gastrointestinálne udalosti

Nevoľnosť, vracanie a hnačka patria k najčastejším nežiaducim reakciám u pacientov liečených Inrebicom. Väčšina nežiaducich reakcií je 1. alebo 2. stupňa a zvyčajne sa vyskytujú v priebehu prvých 2 týždňov liečby. Zvážte podávanie vhodnej profylaktickej liečby antiemetikom (napr. antagonistami receptora 5-HT₃) počas liečby Inrebicom. Hnačku už pri prvom nástupe symptómov liečte liekmi proti hnačke. V prípadoch nevoľnosti, vracania a hnačky 3. alebo vyššieho stupňa, ktoré nereagujú na podporné opatrenia do 48 hodín, sa má podávanie dávky Inrebicu prerušiť až do zmiernenia najmenej na 1. stupeň alebo na východiskový stav. Znova sa má začať podávať dávka o 100 mg denne nižšia než naposledy podaná dávka. Hladiny tiamínu sa majú monitorovať a podľa potreby dopĺňať (pozri časti 4.2 a 4.8).

Hepatotoxicita

Pri liečbe Inrebicom boli hlásené zvýšené hladiny ALT a AST a bol hlásený jeden prípad zlyhania pečene. U pacientov sa má monitorovať funkcia pečene pred začatím liečby, najmenej raz za mesiac počas prvých 3 mesiacov, pravidelne počas liečby a podľa klinických prejavov. Po spozorovaní toxicity pacienti majú byť monitorovaní najmenej každé 2 týždne až do jej vymiznutia. Zvýšené hladiny ALT a AST boli vo všeobecnosti reverzibilné pri úpravách dávok alebo trvalom vysadení liečby (pozri časti 4.2 a 4.8).

Zvýšená amyláza/lipáza

Pri liečbe Inrebicom bola hlásená zvýšená amyláza a/alebo lipáza a bol hlásený jeden prípad pankreatitídy. U pacientov sa má monitorovať stav amylázy a lipázy pred začatím liečby, najmenej raz za mesiac počas prvých 3 mesiacov, pravidelne počas liečby a podľa klinických prejavov. Po spozorovaní toxicity pacienti majú byť monitorovaní najmenej každé 2 týždne až do jej vymiznutia. Pri amyláze a/alebo lipáze najmenej 3. stupňa sa odporúčajú úpravy dávok (pozri časti 4.2 a 4.8).

Zvýšená hladina kreatinínu

Pri liečbe Inrebicom boli hlásené zvýšené hladiny kreatinínu (pozri časť 4.8). U pacientov sa majú monitorovať hladiny kreatinínu pred začatím liečby, najmenej raz za mesiac počas prvých 3 mesiacov, pravidelne počas liečby a podľa klinických prejavov. Pri závažnej poruche funkcie obličiek (CL_{cr} 15 ml/min až 29 ml/min podľa C-G) sa odporúčajú úpravy dávok (pozri časť 4.2).

Interakcie

Súbežné podávanie Inrebicu so silnými inhibítormi CYP3A4 zvyšuje expozíciu Inrebicu. Zvýšená expozícia Inrebicu môže zvýšiť riziko výskytu nežiaducich reakcií. Namiesto silných inhibítorov CYP3A4 zvážte alternatívne liečby, ktoré výrazne neinhibujú aktivitu CYP3A4. Ak sa silné inhibítory CYP3A4 nedajú nahradiť, dávka Inrebicu sa má znížiť pri podávaní so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. ketokonazol, ritonavir). U pacientov sa musí dôkladne monitorovať bezpečnosť (napr. najmenej raz za týždeň). Pri dlhodobom súbežnom podávaní stredne silného inhibítora CYP3A4 sa môže vyžadovať dôkladné monitorovanie bezpečnosti a v prípade potreby úpravy dávok na základe nežiaducich reakcií (pozri časti 4.2 a 4.5).

Látky, ktoré súčasne inhibujú CYP3A4 a CYP2C19 (napr. flukonazol, fluvoxamín), alebo kombinácia inhibítorov CYP3A4 a CYP2C19, môžu zvýšiť expozíciu Inrebicu. Preto sa u pacientov užívajúcich súbežne duálne inhibítory CYP3A4 a CYP2C19 môže vyžadovať intenzívnejšie sledovanie z hľadiska bezpečnosti a v prípade potreby úpravy dávky Inrebicu na základe nežiaducich reakcií (pozri časti 4.2 a 4.5).

Látky, ktoré silno alebo stredne silno indukujú CYP3A4 (napr. fenytoín, rifampicín, efavirenz), môžu znížiť expozíciu Inrebicu a nemajú sa podávať pacientom užívajúcim Inrebic (pozri časť 4.5).

Ak sa má Inrebic podávať súbežne so substrátom CYP3A4 (napr. midazolam, simvastatín), CYP2C19 (napr. omeprazol, S-mefenytóin) alebo CYP2D6 (napr. metoprolol, dextrometorfán), majú sa podľa potreby upraviť dávky súbežne podávaných liekov a má sa dôkladne monitorovať bezpečnosť a účinnosť (pozri časť 4.5).

Ak sa má Inrebic podávať súbežne s látkami, ktoré sa vylučujú obličkami prostredníctvom transportéra organických katiónov 2 (*organic cation transporter 2*, OCT2) a extrúziou viacerých liekov a toxínov (*multidrug and toxin extrusion*, MATE)1/2-K (napr. metformín), je nutná opatrnosť a majú sa podľa potreby upraviť dávky (pozri časť 4.5).

Súbežné užívanie hematopoetických rastových faktorov spolu s Inrebicom sa neskúmalo. Bezpečnosť a účinnosť týchto súbežných podávaní nie sú známe (pozri časti 4.5 a 4.2).

Závažné nežiaduce kardiovaskulárne udalosti (*major adverse cardiac events*, MACE)

V rozsiahlej randomizovanej, aktívne kontrolovanej štúdií s tofacitinibom (iný inhibítor JAK) s pacientmi s reumatoidnou artritídou vo veku 50 rokov a starších, s minimálne jedným dodatočným kardiovaskulárnym rizikovým faktorom, sa pri tofacitinibe v porovnaní s inhibítormi TNF pozorovala vyššia miera závažných nežiaducich kardiovaskulárných udalostí (MACE), definovaných ako úmrtie z kardiovaskulárných príčin, nefatálny infarkt myokardu (*myocardial infarction*, MI) a nefatálna mozgová príhoda.

U pacientov užívajúcich Inrebic sa hlásili prípady MACE. Pred začatím liečby Inrebicom alebo pred jej pokračovaním sa majú zohľadniť prínosy a riziká u jednotlivého pacienta, najmä u pacientov vo veku 65 rokov a starších, u pacientov, ktorí sú alebo v minulosti boli dlhodobými fajčiarmi, a u pacientov s anamnézou aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia alebo iných kardiovaskulárných rizikových faktorov.

Trombóza

V rozsiahlej randomizovanej, aktívne kontrolovanej štúdií s tofacitinibom (iný inhibítor JAK) s pacientmi s reumatoidnou artritídou vo veku 50 rokov a starších s minimálne jedným dodatočným kardiovaskulárnym rizikovým faktorom, sa pri tofacitinibe v porovnaní s inhibítormi TNF pozorovala vyššia, od dávky závislá, miera žilových tromboembolických udalostí (*venous thromboembolic events*, VTE) vrátane hlbokaj žilovej trombózy (*deep venous thrombosis*, DVT) a pľúcnej embólie (*pulmonary embolism*, PE).

U pacientov užívajúcich Inrebic sa hlásili prípady hlbokaj žilovej trombózy (DVT) a pľúcnej embólie (PE). Pred začatím liečby Inrebicom alebo pred jej pokračovaním sa majú zohľadniť prínosy a riziká u jednotlivého pacienta, najmä u pacientov s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi (pozri tiež časť 4.4 „Závažné nežiaduce kardiovaskulárne udalosti (MACE)“).

U pacientov so známymi rizikovými faktormi VTE inými ako kardiovaskulárne alebo malígne rizikové faktory sa má Inrebic používať s opatrnosťou. Rizikové faktory VTE iné ako kardiovaskulárne alebo malígne zahŕňajú VTE prekonané v minulosti, podstúpenie veľkého chirurgického výkonu u pacienta, imobilizáciu, používanie kombinovanej hormonálnej antikoncepcie alebo substitučnej hormonálnej liečby a dedičné poruchy zrážanlivosti.

Počas liečby Inrebicom sa majú pacienti pravidelne vyšetrovať, aby sa prehodnotili zmeny rizika VTE.

Pacientov s prejavmi a symptómami VTE urýchlene vyšetrite a u pacientov s podozrením na VTE liečbu Inrebicom bez ohľadu na výšku dávky ukončite.

Sekundárne malignity

V rozsiahlej randomizovanej, aktívne kontrolovanej štúdií s tofacitinibom (iný inhibítor JAK) s pacientmi s reumatoidnou artritídou vo veku 50 rokov a starších, s minimálne jedným dodatočným

kardiovaskulárnym rizikovým faktorom sa pri tofacitinibe v porovnaní s inhibítormi TNF pozorovala vyššia miera malignít, predovšetkým nádorov pľúc, lymfómov a nemelanómových kožných nádorov (*non-melanoma skin cancer*, NMSC).

U pacientov užívajúcich JAK inhibítory, vrátane Inrebicu, sa hlásil lymfóm a iné malignity. Pred začatím liečby Inrebicom alebo pred jej pokračovaním sa majú zohľadniť prínosy a riziká u jednotlivého pacienta, najmä u pacientov vo veku 65 rokov a starších a u pacientov, ktorí sú alebo boli v minulosti dlhodobými fajčiarmi.

Špeciálne populácie

Starší pacienti

Skúsenosti vo vekovej skupine 75 rokov a starší sú obmedzené. V klinických štúdiách bolo 13,8 % (28/203) pacientov liečených Inrebicom vo veku 75 rokov a starších a závažné nežiaduce reakcie a nežiaduce reakcie vedúce k prerušeniu liečby sa vyskytovali častejšie.

Pomocné látky

Kapsuly Inrebicu obsahujú menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinok iných liekov na fedratinib

Fedratinib je metabolizovaný viacerými CYP *in vitro* s prevažujúcim podielom zo strany CYP3A4 a s menším podielom zo strany CYP2C19, a monooxygenázami obsahujúcimi flavín (FMO).

Silné a stredne silné inhibítory CYP3A4

Súbežné podávanie ketokonazolu (silný inhibítor CYP3A4: 200 mg dvakrát denne) s jednorazovou dávkou fedratinibu (300 mg) zvýšilo hodnoty plochy pod krivkou plazmatickej koncentrácie-času fedratinibu od času nula po nekonečno (AUC_{inf}) približne 3-násobne (pozri časť 4.2).

Na základe fyziologicky založených farmakokinetických (PBPK) simulácií sa predpokladá, že súbežné podávanie stredne silných inhibítorov CYP3A4, erytromycínu (500 mg trikrát denne) alebo diltiazemu (120 mg dvakrát denne) spolu s fedratinibom v dávke 400 mg jedenkrát denne zvýši hodnotu AUC fedratinibu v ustálenom stave 1,1-násobne. Nežiaduce reakcie po dlhodobom súbežnom podávaní stredne silného inhibítora CYP3A4 nemožno vylúčiť.

Súčasne prebiehajúca inhibícia CYP3A4 a CYP2C19

Súbežné podávanie flukonazolu (duálny inhibítor CYP3A4 a CYP2C19, 200 mg jedenkrát denne) s jednorazovou dávkou fedratinibu (100 mg) zvýšilo AUC_{inf} fedratinibu 1,7-násobne.

Na základe simulácií PBPK sa predpokladá, že súbežné podávanie flukonazolu (200 mg jedenkrát denne) s fedratinibom v dávke 400 mg jedenkrát denne zvýši AUC fedratinibu v rovnovážnom stave 1,5-násobne.

Vzhľadom na potenciálne zvýšenie expozície fedratinibu sa môže u pacientov užívajúcich súbežne duálne inhibítory CYP3A4 a CYP2C19 vyžadovať intenzívnejšie monitorovanie z hľadiska bezpečnosti a v prípade potreby úpravy dávky Inrebicu na základe nežiaducich reakcií (pozri časť 4.2).

Silné a stredne silné induktory CYP3A4

Súbežné podávanie rifampicínu (silný induktor CYP3A4: 600 mg jedenkrát denne) alebo efavirenzu (stredne silný induktor CYP3A4: 600 mg jedenkrát denne) s jednorazovou dávkou fedratinibu (500 mg) znížilo AUC_{inf} fedratinibu približne o 80 % alebo 50 % v uvedenom poradí.

Inhibítory protónovej pumpy

Súbežné podávanie pantoprazolu (inhibítor protónovej pumpy: 40 mg denne) s jednorazovou dávkou fedratinibu (500 mg) zvýšilo AUC_{inf} fedratinibu v klinicky nevýznamnej miere (1,15-násobne)). Preto

sa neočakáva, že zvýšenie žalúdočného pH bude mať klinicky významný vplyv na expozíciu fedratinibu, a nie je potrebná žiadna úprava dávky pri súbežnom podávaní fedratinibu s látkami, ktoré zvyšujú hodnotu žalúdočného pH.

Účinok fedratinibu na iné lieky

Účinky na enzýmy: Substráty CYP3A4, CYP2C19 alebo CYP2D6

Súbežné podávanie fedratinibu so substrátom CYP3A4, midazolamom (2 mg), substrátom CYP2C19, omeprazolom (20 mg) a substrátom CYP2D6, metoprololom (100 mg), zvyšuje AUC_{inf} midazolamu, omeprazolu a metoprololu 3,8-násobne, 2,8-násobne, 1,8-násobne a ich maximálne koncentrácie (C_{max}) 1,8-násobne, 1,1-násobne a 1,6-násobne, v uvedenom poradí. Preto sa majú podľa potreby upraviť dávky liekov, ktoré sú substrátmi CYP3A4, CYP2C19 alebo CYP2D6, a má sa dôkladne monitorovať bezpečnosť a účinnosť.

Účinky na transportéry

V štúdiách *in vitro* fedratinib inhibuje P-glykoproteín (P-gp), proteín rezistencie proti rakovine prsníka (*breast cancer resistance protein*, BCRP), MATE1, MATE2-K, polypeptid transportujúci organické anióny (OATP)1B1, OATP1B3 a oOCT2. Súbežné podanie jednorazovej dávky fedratinibu (600 mg) s jednorazovou dávkou digoxínu (substrát P-gp: 0,25 mg), rosuvastatínu (OATP1B1/1B3 a substrátu BCRP: 10 mg) a metformínu (substrátu OCT2 a MATE1/2)-K: 1 000 mg) nemalo klinicky významný vplyv na AUC_{inf} digoxínu, rosuvastatínu a metformínu. Renálny klírens metformínu bol v prítomnosti fedratinibu znížený o 36 %. Zdá sa, že farmakodynamický účinok metformínu na zníženie glukózy je v prítomnosti fedratinibu znížený, pričom AUC_{0-3h} glukózy je o 17 % vyššia. Pri látkach, ktoré sa vylučujú obličkami prostredníctvom OCT2 a MATE1/2-K, je nutná opatnosť a majú sa podľa potreby upraviť dávky. *In vivo* účinok fedratinibu na substráty transportérov sa neskúmal. Odporúča sa opatnosť pri látkach, ktoré sú citlivé substráty týchto transportérov s úzkym terapeutickým indexom.

Hematopoetické rastové faktory

Súbežné užívanie hematopoetických rastových faktorov spolu s fedratinibom sa neskúmal. Nie je známe, či inhibícia JAK fedratinibom znižuje účinnosť hematopoetických rastových faktorov, ani či hematopoetické rastové faktory ovplyvňujú účinnosť fedratinibu (pozri časti 4. 2 a 4. 4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepčia

Ženy vo fertilnom veku majú byť poučené, že nesmú otehotnieť počas užívania Inrebicu a majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby Inrebicom a minimálne 1 mesiac po podaní poslednej dávky.

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití Inrebicu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Expozícia v týchto štúdiách bola nižšia ako expozičia u ľudí pri odporúčanej dávke. Na základe mechanizmu účinku môže Inrebic spôsobiť poškodenie plodu. Inrebic patrí do triedy liekov, inhibítorov JAK, pri ktorých sa v prípade gravidných samíc potkanov a králikov preukázalo, že spôsobujú embryofetálnu mortalitu a teratogenitu pri klinicky významných expozičiách. Inrebic je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3). Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a minimálne 1 mesiac po podaní poslednej dávky. Ak sa Inrebic užíval počas gravidity alebo ak pacientka otehotnie počas užívania tohto lieku, pacientka má byť poučená o možnom riziku pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa fedratinib/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené.

Ženy nesmú dojčiť počas liečby Inrebicom a minimálne 1 mesiac po užití poslednej dávky Inrebicu.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinku fedratinibu na fertilitu u ľudí. K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinku na fertilitu u zvierat pri klinicky významných hladinách expozície (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Inrebic má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti, u ktorých sa po užití Inrebicu vyskytne závrat, nemajú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Celkové informácie o bezpečnosti Inrebicu sa hodnotili u 608 pacientov, ktorí užívali kontinuálne dávky Inrebicu v klinických štúdiách v 1., 2. a 3. fáze.

Primárna alebo sekundárna myelofibróza (JAKARTA, JAKARTA2, ARD11936)

V klinických štúdiách s pacientmi s primárnou myelofibrózou (MF), s myelofibrózou po polycytémii vera (post-PV MF) alebo s myelofibrózou po esenciálnej trombocytémii (post-ET MF) liečených Inrebicom v dávke 400 mg (N = 203) vrátane pacientov, ktorí boli predtým vystavení účinku ruxolitinibu (N = 97; JAKARTA2), bol medián expozície 35,6 týždňov (rozsah 0,7 až 114,6 týždňov) a medián počtu začatých cyklov (1 cyklus = 28 dní) bol 9 cyklov. Šesťdesiattri percent z 203 pacientov bolo vystavených účinku liečby počas 6 mesiacov alebo dlhšie a 38 % bolo vystavených účinku liečby počas 12 mesiacov alebo dlhšie.

U 203 pacientov s MF liečených Inrebicom v dávke 400 mg v klinických štúdiách boli najčastejšími nehematologickými nežiaducimi reakciami hnačka (67,5 %), nevoľnosť (61,6 %) a vracanie (44,8 %). Na základe laboratórnych hodnôt (tabuľka č. 2) boli najčastejšími hematologickými nežiaducimi reakciami anémia (99,0 %) a trombocytopenia (68,5 %). Najčastejšími závažnými nežiaducimi reakciami u pacientov s MF liečenými dávkou 400 mg boli anémia (2,5 % na základe hlásených nežiaducich udalostí a nie laboratórnych hodnôt) a hnačka (1,5 %). K trvalému ukončeniu liečby z dôvodu nežiaducej udalosti bez ohľadu na kauzalitu došlo u 24 % pacientov užívajúcich Inrebic v dávke 400 mg.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie z klinických štúdií počas celého trvania liečby (tabuľka 2) sú uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA. V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce reakcie zoradené podľa frekvencie, pričom najčastejšie reakcie sú uvedené ako prvé. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 2: Všetky nežiaduce reakcie podľa triedy orgánových systémov a preferovaného termínu

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Všetky stupne – frekvencia
Infekcie a nákazy	infekcia močových ciest	Veľmi časté

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Všetky stupne – frekvencia
Poruchy krvi a lymfatického systému	anémia ^a	Veľmi časté
	trombocytopénia ^a	Veľmi časté
	neutropénia ^a	Veľmi časté
	krvácanie ^b	Veľmi časté
Poruchy metabolizmu a výživy	zvýšená lipáza ^a	Veľmi časté
	zvýšená amyláza ^a	Veľmi časté
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	Veľmi časté
	Wernického encefalopatia	Časté
	závrat	Časté
Poruchy ciev	hypertenzia	Časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka	Veľmi časté
	vracanie	Veľmi časté
	nauzea	Veľmi časté
	zápcha	Veľmi časté
	dyspepsia	Časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	zvýšená alanínaminotransferáza ^a	Veľmi časté
	zvýšená aspartátaminotransferáza ^a	Veľmi časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesť kosti	Časté
	svalové kŕče	Veľmi časté
	bolesť v končatine	Časté
Poruchy obličiek a močových ciest	zvýšená hladina kreatinínu v krvi ^a	Veľmi časté
	dyzúria	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava/ asténia	Veľmi časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	nárast telesnej hmotnosti	Časté

MedDRA = Lekársky slovník pre regulačné činnosti

SMQ = štandardizované otázky MedDRA (zoskupenie niekoľkých preferovaných termínov MedDRA na zachytenie medicínskeho konceptu).

^a Frekvencia vychádza z laboratórnej hodnoty.

^b Krvácanie zahŕňa akýkoľvek typ súvisiaci s trombocytopéniou, ktorý si vyžaduje klinický zásah. Krvácanie sa vyhodnocuje pomocou termínov krvácania podľa MedDRA SMQ (široký rozsah).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Encefalopatia vrátane Wernického encefalopatie

Závažné prípady encefalopatie vrátane 1 potvrdeného prípadu Wernického encefalopatie sa hlásili u 1,3 % (8/608) pacientov liečených Inrebicom v klinických štúdiách, pričom 7 pacientov užívalo Inrebic v dávke 500 mg denne pred nástupom neurologických nálezov a malo predispozičné faktory, ako sú podvýživa, gastrointestinálne nežiaduce udalosti a iné rizikové faktory, ktoré mohli viesť k deficiencii tiamínu. U jedného pacienta liečeného Inrebicom v dávke 400 mg sa zistilo, že má

hepatickú encefalopatiu. Väčšina udalostí ustúpila, pričom pretrvávali niektoré reziduálne neurologické symptómy vrátane straty pamäti, poruchy kognitívnych funkcií a závratu, okrem jedného fatálneho prípadu (1/608; 0,16 %). Išlo o pacienta s nádorom hlavy a krku, s metastázami v mozgu, s ťažkosťami s jedením a s úbytkom telesnej hmotnosti, ktorý užíval 500 mg fedratinibu v klinickej štúdii na inú indikáciu (pozri časti 4.2 a 4.4 venované monitorovaniu a pokynom týkajúcim sa liečbe a časť 4.9).

Gastrointestinálna toxicita

Nevoľnosť, vracanie a hnačka patria k najčastejším nežiaducim reakciám u pacientov liečených Inrebicom. U pacientov s MF liečených Inrebicom v dávke 400 mg sa hnačka vyskytla u 68 % pacientov, nevoľnosť u 62 % pacientov a vracanie u 45 % pacientov. Hnačka, nevoľnosť a vracanie 3. stupňa sa vyskytli u 5 %, 0,5 % a 2 % pacientov, v uvedenom poradí. Medián času nástupu nevoľnosti, vracania a hnačky ktoréhokoľvek stupňa bol 2 dni, pričom 75 % prípadov sa vyskytlo do 3 týždňov od začatia liečby. Prerušenia podávania a zníženia dávok v dôsledku gastrointestinálnej toxicity sa hlásili u 11 % a 9 % pacientov, v uvedenom poradí. K trvalému prerušeniu podávania Inrebicu v dávke 400 mg došlo z dôvodu gastrointestinálnej toxicity u 4 % pacientov (pozri časti 4.2 a 4.4 venované monitorovaniu a pokynom týkajúcim sa liečby).

Anémia

U pacientov s primárnou alebo sekundárnou myelofibrózou liečených Inrebicom v dávke 400 mg sa u 52 % pacientov vyskytla anémia 3. stupňa. Medián času do prvého nástupu prípadu anémie 3. stupňa bol približne 60 dní, pričom 75 % prípadov sa vyskytlo do 4 mesiacov od začatia liečby. Transfúzia červených krviniek bola podaná 58 % pacientov liečených Inrebicom v dávke 400 mg a k trvalému ukončeniu liečby Inrebicom v dávke 400 mg z dôvodu anémie došlo u 1,5 % pacientov (pozri časti 4.2 a 4.4 venované monitorovaniu a pokynom týkajúcim sa liečby).

Trombocytopénia

U pacientov s primárnou alebo sekundárnou myelofibrózou liečených Inrebicom v dávke 400 mg sa u 14 % pacientov vyskytla trombocytopénia 3. stupňa a u 9 % pacientov sa vyskytla trombocytopénia 4. stupňa. Medián času do prvého nástupu trombocytopénie 3. alebo 4. stupňa bol približne 70 dní, pričom 75 % prípadov sa vyskytlo do 7 mesiacov od začatia liečby. Transfúzia krvných doštičiek bola podaná 9 % pacientov liečených Inrebicom v dávke 400 mg. Krvácanie (súvisiace s trombocytopéniou), ktoré si vyžadovalo klinickú intervenciu, sa vyskytlo u 11 % pacientov. K trvalému ukončeniu liečby z dôvodu trombocytopénie došlo u 3 % pacientov (pozri časti 4.2 a 4.4 venované monitorovaniu a pokynom týkajúcim sa liečby).

Neutropénia

Neutropénia 4. stupňa sa vyskytla u 3,5 % pacientov a prerušenie podávania dávky z dôvodu neutropénie sa hlásilo u 0,5 % pacientov (pozri časti 4.2 a 4.4 venované monitorovaniu a pokynom týkajúcim sa liečby).

Hepatotoxicita

Zvýšenia hodnôt ALT a AST (všetky stupne) sa vyskytli u 52 % a 59 % pacientov, v uvedenom poradí, pričom 3. alebo 4. stupeň sa vyskytol u 3 % a 2 % pacientov liečených Inrebicom v dávke 400 mg, v uvedenom poradí. Medián času do nástupu zvýšenia transamináz ktoréhokoľvek stupňa bol približne 1 mesiac, pričom 75 % prípadov sa vyskytlo do 3 mesiacov od začatia liečby (pozri časti 4.2 a 4.4 venované monitorovaniu a pokynom týkajúcim sa liečby).

Zvýšená amyláza/lipáza

Zvýšenia hodnôt amylázy a/alebo lipázy (všetky stupne) sa vyskytli u 24 % a 40 % pacientov s MF liečených Inrebicom, v uvedenom poradí. Väčšina týchto udalostí bola 1. alebo 2. stupňa, pričom prípady 3./4. stupňa sa vyskytli u 2,5 % a 12 %, v uvedenom poradí (pozri časť 4.2). Medián času do nástupu zvýšenia amylázy alebo lipázy ktoréhokoľvek stupňa bol 16 dní, pričom 75 % prípadov sa vyskytlo do 3 mesiacov od začatia liečby. K trvalému ukončeniu liečby z dôvodu zvýšenej amylázy a/alebo lipázy došlo u 1,0 % pacientov užívajúcich Inrebic v dávke 400 mg (pozri časti 4.2 a 4.4 venované monitorovaniu a pokynom týkajúcim sa liečby).

Zvýšená hladina kreatinínu

Zvýšená hladina kreatinínu (všetky stupne) sa vyskytli u 74 % pacientov s MF užívajúcich Inrebic v dávke 400 mg. Tieto zvýšenia boli vo všeobecnosti asymptomatické udalosti 1. alebo 2. stupňa, pričom zvýšenia 3. stupňa sa pozorovali u 3 % pacientov. Medián času do nástupu zvýšenia hladiny kreatinínu ktoréhokoľvek stupňa bol 27 dní, pričom 75 % prípadov sa vyskytlo do 3 mesiacov od začatia liečby. Prerušenia liečby a zníženia dávok v dôsledku zvýšenia hladiny kreatinínu sa hlásili u 1 % a 0,5 % pacientov, v uvedenom poradí. K trvalému ukončeniu liečby z dôvodu zvýšenej hladiny kreatinínu došlo u 1,5 % pacientov liečených Inrebicom v dávke 400 mg (pozri časti 4.2 a 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s predávkovaním Inrebicom sú obmedzené. Počas klinických štúdií s Inrebicom sa u pacientov s myelofibrózou dávky zvyšovali až do 600 mg denne vrátane 1 náhodného predávkovania dávkou 800 mg. Pri dávkach vyšších ako 400 mg sa gastrointestinálna toxicita, únava a závrat, ako aj anémia a trombocytopénia, zvyčajne vyskytovali častejšie. Podľa súhrnných údajov z klinických štúdií sa encefalopatia vrátane Wernického encefalopatie spájali s 500 mg dávkami. V prípade predávkovania sa má prerušiť podávanie Inrebicu, pacient má byť klinicky monitorovaný a majú sa vykonať podporné opatrenia podľa klinickej indikácie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EJ02

Mechanizmus účinku

Fedratinib je inhibítor kinázy s aktivitou proti divokému typu a s mutáciou aktivovanej Janusovej kinázy 2 (JAK2) a tyrozínkinázy 3 podobnej FMS (FLT3). Fedratinib je selektívny inhibítor JAK2 s vyššou inhibičnou aktivitou JAK2 u členov rodiny JAK1, JAK3 a TYK2. Fedratinib znížil fosforyláciu sprostredkovanú JAK2 signálneho prevodníka a aktivátora transkripčných (STAT3/5) proteínov, inhiboval proliferáciu malígnych buniek *in vitro* a *in vivo*.

Farmakodynamické účinky

Fedratinib inhibuje fosforyláciu transduktora signálov a aktivátora transkripcie (STAT)3 vyvolanú cytokínom v celkovej krvi od pacientov s myelofibrózou. Podanie jednorazovej dávky 300, 400 alebo 500 mg fedratinibu malo za následok maximálnu inhibíciu fosforylácie STAT3 približne 2 hodiny po podaní dávky, pričom hodnoty sa vrátili takmer na východiskové po 24 hodinách. Podobné hladiny inhibície sa dosiahli pri FK v rovnovážnom stave v 15. deň 1. cyklu po podaní 300, 400 alebo 500 mg fedratinibu denne.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

U pacientov s myelofibrózou sa vykonali dve kľúčové klinické štúdie (JAKARTA a JAKARTA2). JAKARTA bola randomizovaná, placebom kontrolovaná štúdia 3. fázy s pacientmi, ktorí dovtedy neužívali inhibítor JAK. JAKARTA2 bola štúdia s jednou skupinou s pacientmi, ktorí sa liečili ruxolitinibom.

JAKARTA: Pacienti s myelofibrózou, ktorí predtým neužívali inhibítor JAK

JAKARTA bola dvojito zaslepená, randomizovaná, placebom kontrolovaná štúdia 3. fázy s pacientmi s 2. stredným alebo vysokým rizikom výskytu myelofibrózy, myelofibrózy po polycytémii vera alebo myelofibrózy po esenciálnej trombocytémii so splenomegáliou a počtom krvných doštičiek $\geq 50 \times 10^9/l$. Celkovo bolo randomizovaných 289 pacientov na užívanie Inrebicu v dávke 500 mg (n = 97), Inrebicu v dávke 400 mg (n = 96) alebo placebo (n = 96) jedenkrát denne počas minimálne 24 týždňov (6 x 28-dňových cyklov). Pacienti užívajúci placebo mohli prejsť na účinnú liečbu po 24 týždňoch. Dávka 400 mg sa zdala byť lepšie tolerovaná ako dávka 500 mg, nakoľko u menšieho počtu pacientov v skupine užívajúcom dávku 400 mg sa hlásili nežiaduce udalosti vyžadujúce si liečbu (TEAE) 3. alebo 4. stupňa, TEAE vedúce k zníženiu dávky alebo prerušeniu podávania dávky a TEAE vedúce k trvalému ukončeniu liečby. Päťdesiatdeväť percent (59 %) pacientov boli muži a medián veku bol 65 rokov (rozsah 27 až 86 rokov), pričom 40 % pacientov bolo vo veku od 65 do 74 rokov a 11 % pacientov bolo vo veku najmenej 75 rokov. Šesťdesiatštyri percent (64 %) pacientov malo primárnu MF, 26 % malo MF po polycytémii vera a 10 % malo MF po esenciálnej trombocytémii. Päťdesiatdva percent (52 %) pacientov malo 2. stredné riziko a 48 % malo vysoké riziko vzniku ochorenia. Medián množstva hemoglobínu vo východiskovom stave bol 10,2 g/dl (rozsah 4,5 až 17,4 g/dl). Medián počtu krvných doštičiek bol $213,5 \times 10^9/l$ (rozsah 23,0 až $1\ 155,0 \times 10^9/l$); 16,3 % pacientov malo počet krvných doštičiek $< 100 \times 10^9/l$ a 83,7 % pacientov malo počet krvných doštičiek $\geq 100 \times 10^9/l$. Pacienti mali medián palpačnej dĺžky sleziny 15 cm (rozsah 4 až 40 cm) vo východiskovom stave a medián objemu sleziny meraného zobrazením magnetickou rezonanciou (MRI) alebo počítačovou tomografiou (CT) 2 568,0 ml (rozsah 316 až 8 244 ml) vo východiskovom stave. (Medián normálneho objemu sleziny je približne 215 ml).

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bol podiel pacientov, ktorí oproti východiskovému stavu dosiahli ≥ 35 % zníženie objemu sleziny v 24. týždni (koniec 6. cyklu) na základe merania prostredníctvom MRI alebo CT s potvrdením o 4 týždne neskôr.

Kľúčový sekundárny koncový ukazovateľ bol podiel pacientov s ≥ 50 % znížením celkového skóre príznakov (*Total Symptom Score, TSS*) oproti východiskovému stavu na konci 6. cyklu na základe merania prostredníctvom denníka modifikovaného formulára na hodnotenie symptómov myelofibrózy (*Myelofibrosis Symptoms Assessment Form, MFSAF*) verzie 2.0.

Analýzy zníženia objemu sleziny sú uvedené v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Percento pacientov, ktorí oproti východiskovému stavu dosiahli zníženie objemu sleziny na konci 6. cyklu v štúdiu 3. fázy, JAKARTA (populácia s úmyslom liečiť sa (ITT))

Objem sleziny a veľkosť sleziny na konci 6. cyklu	Inrebic v dávke 400 mg N = 96 n (%)	Placebo N = 96 n (%)
Objem sleziny		
Počet (%) pacientov so znížením objemu sleziny o 35 % alebo vyšším na konci 6. cyklu	45 (46,9)	1 (1,0)
95 % interval spoľahlivosti	36,9; 56,9	0,0; 3,1
p-hodnota	p < 0,0001	
Počet (%) pacientov so znížením objemu sleziny o 35 % alebo vyšším na konci 6. cyklu (so snímkou v rámci ďalšieho sledovania o 4 týždne neskôr)	35 (36,5)	1 (1,0)
95 % interval spoľahlivosti	26,8; 46,1	0,0; 3,1
p-hodnota	p < 0,0001	

Vyšší podiel pacientov v skupine užívajúcej Inrebic v dávke 400 mg dosiahol $\geq 35\%$ zníženie objemu sleziny oproti východiskovému stavu bez ohľadu na prítomnosť alebo neprítomnosť mutácie JAK^{V617F}.

Na základe odhadov podľa Kaplan-Meiera medián trvania odpovede sleziny bol 18,2 mesiaca v skupine s Inrebicom v dávke 400 mg.

Modifikovaný MFSAF zahŕňal 6 kľúčových symptómov súvisiacich s MF: nočné potenie, svrbenie, nepríjemné pocity v bruchu, predčasný pocit sýtosti, bolesť pod rebrami na ľavej strane a bolesť kosti alebo svalu. Symptómy boli merané na stupnici od 0 (žiadne) do 10 (najhoršie, aké môžu byť).

Percento pacientov (95 % interval spoľahlivosti) so znížením TSS o $\geq 50\%$ na konci 6. cyklu bol 40,4 % (36/89, 95 % IS: 30,3 %, 50,6 %) v skupine s Inrebicom v dávke 400 mg a 8,6 % (7/81, 95 % IS: 2,5 %, 14,8 %) v skupine užívajúcej placebo.

JAKARTA2: Pacienti s myelofibrózou, ktorí sa liečili ruxolitínom

JAKARTA2 bola multicentrická, nezaslepená, štúdia s jednou skupinou s pacientmi predtým vystavenými účinku ruxolitínu s primárnou myelofibrózou s 1. stredným rizikom a symptómami, s 2. stredným alebo vysokým rizikom výskytu primárnej myelofibrózy, myelofibrózy po polycytémii vera alebo myelofibrózy po esenciálnej trombocytémii so splenomegáliou a s počtom krvných doštičiek $\geq 50 \times 10^9/l$. Celkovo bolo zaradených a liečilo sa 97 pacientov intenzívne predliečených (79 % pacientov dostalo ≥ 2 predchádzajúce liečby a 13 % dostalo ≥ 4 predchádzajúce liečby) a liečili sa Inrebicom v dávke 400 mg jedenkrát denne so zvyšovaním dávky až na povolených 600 mg. Päťdesiatpäť percent (55 %) pacientov boli muži a medián veku bol 67 rokov (rozsah 38 až 83 rokov), pričom 46 % pacientov bolo vo veku od 65 do 74 rokov a 17 % pacientov bolo vo veku najmenej 75 rokov. Päťdesiatpäť percent (55 %) pacientov malo primárnu MF, 26 % malo MF po polycytémii vera a 19 % malo MF po esenciálnej trombocytémii. Šestnásť percent (16 %) pacientov malo 1. stredné riziko so symptómami, 49 % malo 2. stredné riziko a 35 % malo vysoké riziko ochorenia. Medián množstva hemoglobínu vo východiskovom stave bol 9,8 g/dl (rozsah 6,8 až 15,3 g/dl). Medián počtu krvných doštičiek bol $147,0 \times 10^9/l$ (rozsah 48,0 až $929,0 \times 10^9/l$) vo východiskovom stave; 34,0 % pacientov malo počet krvných doštičiek $< 100 \times 10^9/l$ a 66,0 % pacientov malo počet krvných doštičiek $\geq 100 \times 10^9/l$. Pacienti mali medián palpačnej dĺžky sleziny 18 cm (rozsah 5 až 36 cm) vo východiskovom stave a medián objemu sleziny meraného zobrazením magnetickou rezonanciou (MRI) alebo počítačovou tomografiou (CT) 2 893,5 ml (rozsah 737 až 7 815 ml) vo východiskovom stave.

Medián trvania predchádzajúcej expozície účinku ruxolitínu bol 10,7 mesiaca (rozsah 0,1 až 62,4 mesiaca). Pred vstupom do štúdie užívalo sedemdesiatjeden percent (71 %) pacientov dávku ruxolitínu 30 mg alebo 40 mg denne.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bol podiel pacientov, ktorí dosiahli $\geq 35\%$ zníženie objemu sleziny na konci 6. cyklu oproti východiskovému stavu na základe merania prostredníctvom MRI alebo CT.

Pri primárnom koncovom ukazovateli bol percentuálny podiel pacientov (95 % interval spoľahlivosti), ktorí dosiahli $\geq 35\%$ zníženie objemu sleziny podľa MRI alebo CT pri 400 mg dávke na konci 6. Cyklu 22,7 % (22/97, 95 % IS: 14,8 %, 32,3 %).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Inrebicom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie na liečbu myelofibrózy (MF) (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Fedratinib v dávke 300 mg až 500 mg jedenkrát denne (0,75- až 1,25-násobok odporúčanej 400 mg dávky) vedie k dávkovo proporcionálnemu zvýšeniu geometrickej strednej hodnoty C_{max} fedratinibu a plochy pod krivkou plazmatickej koncentrácie-času v dávkovacom intervale (AUC_{tau}). Stredná hodnota hladín v rovnovážnom stave sa dosiahne do 15 dní po dennom podávaní dávok. Priemerné pomery akumulácie sú podobné u dospelých pacientov s primárnou MF, MF po PV alebo MF po ET s rozsahom od 3- do 4-násobku.

Pri dávke 400 mg jedenkrát denne je geometrická stredná hodnota (koeficient variácie, % CV) $C_{max,ss}$ fedratinibu 1 804 ng/ml (49 %) a $AUC_{tau,ss}$ je 26 870 ng.hr/ml (43 %) u pacientov s myelofibrózou.

Po perorálnom podaní 400 mg jedenkrát denne sa fedratinib rýchlo absorbuje, čím sa dosiahne C_{max} v rovnovážnom stave za 3 hodiny (rozsah: 2 až 4 hodiny). Na základe štúdie hmotnostnej rovnováhy u ľudí sa perorálna absorpcia fedratinibu odhaduje približne na 63 – 77 %.

Nízkotučné, nízkokalorické jedlo (celkovo 162 kalórií: 6 % z tuku, 78 % zo sacharidov a 16 % z bielkovín) alebo jedlo s vysokým obsahom tukov, s vysokým kalorickým obsahom (celkovo 815 kalórií: 52 % z tuku, 33 % zo sacharidov a 15 % z bielkovín) zvýšilo AUC_{inf} až o 24 % a C_{max} až o 14 % pri jednorazovej 500 mg dávke fedratinibu. Preto sa fedratinib môže užívať s jedlom alebo bez jedla, keďže pri jedle sa nepozoroval žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku fedratinibu. Podávanie s jedlom s vysokým obsahom tuku môže znížiť výskyt nevoľnosti a vracania, a preto sa fedratinib odporúča užívať s jedlom.

Distribúcia

Stredná hodnota zreteľného distribučného objemu fedratinibu v rovnovážnom stave je 1 770 l u pacientov s myelofibrózou užívajúcich dávku 400 mg jedenkrát denne, čo naznačuje rozsiahlu distribúciu v tkanive. Väzba fedratinibu na proteíny v ľudskej plazme je približne 95 %, väčšinou na α 1-kyslý glykoproteín.

Biotransformácia

Fedratinib sa metabolizuje viacerými CYP *in vitro* s prevažujúcim podielom CYP3A4 a s menším podielom CYP2C19 a FMO.

Fedratinib bol prevažujúcou entitou (približne 80 % plazmatickej rádioaktivity) v systémovom obehu po perorálnom podaní rádioaktívne označeného fedratinibu. Žiaden z metabolitov nepridáva viac ako 10 % k celkovej expozícii súvisiacej s materskej látky v plazme.

Eliminácia

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky rádioaktívne označeného fedratinibu eliminácia prebehla primárne metabolizmom, pričom približne 77 % rádioaktivity sa vylúčilo stolicou a približne iba 5 % sa vylúčilo močom. Nezmenená materská látka bola hlavnou zložkou v *exkrétoch*, pričom to v priemere predstavovalo približne 23 % dávky v stolici a 3 % dávky v moči.

Farmakokinetika fedratinibu je charakterizovaná dvojfázovou dispozíciou s polčasom účinku 41 hodín, terminálnym polčasom približne 114 hodín a zdanlivým klírensom (CL/F) (% CV) 13 l/h (51 %) u pacientov s myelofibrózou.

Špeciálne populácie

Vek, telesná hmotnosť, pohlavie a rasa

V populačnej farmakokinetickej analýze kumulatívnych údajov od 452 pacientov sa nepozoroval žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku fedratinibu, čo sa týka veku (analýza zahŕňajúca 170 pacientov vo veku 65 – 74 rokov, 54 vo veku 75 – 84 rokov a 4 vo veku nad 85 rokov), telesnej hmotnosti (40 až 135 kg), pohlavia (analýza zahŕňajúca 249 mužov a 203 žien) a rasy (analýza zahŕňajúca 399 belochov, 7 černochoch, 44 Ázijcov a 2 ďalšie rasy).

Porucha funkcie obličiek

Po jednorazovej dávke 300 mg fedratinibu sa hodnota AUC_{inf} fedratinibu zvýšila 1,5-násobne u jedincov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (CL_{Cr} 30 ml/min až 59 ml/min podľa C-G) a 1,9-násobne u jedincov so závažnou poruchou funkcie obličiek (CL_{Cr} 15 ml/min až 29 ml/min podľa C-G), v porovnaní s hodnotami u jedincov s normálnou funkciou obličiek (CL_{Cr} ≥ 90 ml/min podľa C-G).

V populačnej farmakokinetickej analýze kumulatívnych údajov od 452 pacientov sa nepozoroval žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku fedratinibu, čo sa týka miernej poruchy funkcie obličiek (definované ako $60 \leq < 90$ ml/min).

Porucha funkcie pečene

Bezpečnosť a farmakokinetika jednorazovej perorálnej dávky 300 mg fedratinibu sa hodnotila v štúdiu s jedincami s normálnou funkciou pečene a s miernou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha). U jedincov s miernou poruchou funkcie pečene sa nepozoroval žiadny klinicky významný účinok na farmakokinetiku fedratinibu v porovnaní s hodnotou u jedincov s normálnou funkciou pečene.

V populačnej farmakokinetickej analýze kumulatívnych údajov od 452 pacientov sa nepozoroval žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku fedratinibu, čo sa týka miernej poruchy funkcie pečene (definované ako celkový bilirubín ≤ ULN a AST > ULN alebo celkový bilirubín 1- až 1,5-násobok ULN a akýkoľvek nárast AST; n = 115) alebo stredne závažnej poruchy funkcie pečene (definované ako celkový bilirubín > 1,5- až 3-násobok ULN a akákoľvek hodnota AST; n = 17).

Farmakokinetika fedratinibu sa nehodnotila u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Fedratinib sa hodnotil vo farmakologických štúdiách bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, v štúdiách genotoxicity a reprodukčnej toxicity a v štúdiu karcinogénneho potenciálu. Fedratinib nebol genotoxický ani karcinogénny v 6-mesačnom modeli Tg.rasH2 u transgénnych myší. Predklinické štúdie preukázali, že fedratinib v klinicky relevantných dávkach neinhibuje transport tiamínu v gastrointestinálnom trakte alebo mozgu (pozri časti 4.2 a 4.8).

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní trvajúcich až do 9 mesiacov na myšiach, potkanoch a psoch boli hlavnými pozorovanými toxicitami hypoplázia kostnej drene, hypertrofia žlčovodu, nekróza a proliferácia, lymfoidná atrofia/deplécia, renálna tubulárna degenerácia/nekróza, zápal v gastrointestinálnom trakte, degenerácia/nekróza kostrového a srdcového svalstva, histiocytárna infiltrácia pľúc a potvrdená imunosupresia vrátane pneumónie a/alebo abscesov. Najvyššie plazmatické expozície dosiahnuté v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní dávok súviseli s významnou toxicitou vrátane úmrtnosti a boli nižšie ako tolerované plazmatické expozície u pacientov s najvyššou odporúčanou dávkou 400 mg, čo naznačuje, že citlivosť na toxicity fedratinibu je u ľudí nižšia ako u druhov použitých v predklinických štúdiách. Klinicky významné expozície sa nedosiahli u druhov použitých v toxikologických štúdiách, preto tieto štúdie majú obmedzenú hodnotu pri poskytovaní klinicky relevantných údajov o bezpečnosti fedratinibu.

Fertilita a raný embryonálny vývin

Fedratinib nemal žiaden vplyv na parametre estrálneho cyklu, párenie, fertilitu, mieru gravidity ani na reprodukčné parametre u samcov alebo samíc potkanov. Expozícia (AUC) bola približne 0,10- až 0,13-násobkom klinickej expozície pri odporúčanej dávke 400 mg jedenkrát denne. V štúdiu toxicity po opakovanom podávaní dávok pri expozíciách približne ekvivalentných klinickej expozícii u ľudí fedratinib spôsobil aspermiu, oligospermiu a degeneráciu semenotvorného kanáliku u samcov psov (pozri časť 4.6).

Embryo-fetálny vývin

Fedratinib podávaný gravidným samiciam potkanov počas organogenézy (6. až 17. gestačný deň) súvisel s nežiaducimi embryofetálnymi účinkami vrátane postimplantačnej straty, nižšej telesnej hmotnosti plodu a skeletových zmien. Tieto účinky sa vyskytli u potkanov pri približne 0,1-násobku klinickej expozície pri odporúčanej dennej dávke 400 mg/deň u ľudí. U králikov fedratinib nespôsobil vývinovú toxicitu pri najvyššej testovanej hladine dávky (expozičia približne 0,08-násobok klinickej expozície pri odporúčanej dennej dávke u ľudí).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

Silicifikovaná mikrokryštalická celulóza (obsahuje mikrokryštalickú celulózu (E460) a koloidný oxid kremičitý bezvodý (E551)).
Stearyl fumarát sodný

Obal kapsuly

Želatína (E441)
Oxid titaničitý (E171)
Červený oxid železitý (E172)

Tlačiarenský atrament

Šelak (E904)
Oxid titaničitý (E171)
Propylénglykol (E1520)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Flašu uchovávajúte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým uzáverom s detskou poistkou a s tepelným indukčným tesnením.

Každá fľaša obsahuje 120 tvrdých kapsúl a je balená v škatuľke.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má odovzdať v lekárni na bezpečnú likvidáciu v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1514/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8. februára 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

INREBIC 100 mg tvrdé kapsuly
fedratinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje monohydrát dihydrochloridu fedratinibu zodpovedajúci 100 mg fedratinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

120 tvrdých kapsúl.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Uvedie sa QR kód

www.inrebic-eu-pil.com

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Fľašu uchovávajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1514/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

INREBIC

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

FLEAŠA

1. NÁZOV LIEKU

INREBIC 100 mg tvrdé kapsuly
fedratinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje monohydrát dihydrochloridu fedratinibu zodpovedajúci 100 mg fedratinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

120 tvrdých kapsúl.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Fľašu uchovávajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1514/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Inrebic 100 mg tvrdé kapsuly fedratinib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Inrebic a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Inrebic
3. Ako užívať Inrebic
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Inrebic
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Inrebic a na čo sa používa

Čo je Inrebic

Inrebic obsahuje liečivo fedratinib. Je to druh lieku, ktorý je známy ako „inhibítory proteínkinázy“.

Na čo sa Inrebic používa

Inrebic sa používa na liečbu dospelých pacientov so zväčšenou slezinou alebo s príznakmi súvisiacimi s myelofibrózou, zriedkavou formou rakoviny krvi.

Ako Inrebic účinkuje

Zväčšená slezina je jednou z charakteristík myelofibrózy. Myelofibróza je ochorenie kostnej drene, pri ktorej sa kostná dreň nahrádza zjazveným tkanivom. Abnormálna kostná dreň už nedokáže tvoriť dostatok normálnych krviniek, čo vedie k výraznému zväčšeniu sleziny. Zablockovaním účinku určitých enzýmov (nazývaných Janusove kinázy) Inrebic dokáže zmenšiť veľkosť sleziny u pacientov s myelofibrózou a zmierniť príznaky, ako je horúčka, nočné potenie, bolesť kosti a strata telesnej hmotnosti u pacientov s myelofibrózou.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Inrebic

Neužívajte Inrebic

- ak ste alergický na fedratinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste tehotná alebo ak si myslíte, že ste tehotná.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať tieto kapsuly a počas liečby, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak máte niektorý z nasledovných prejavov alebo príznakov:

Ochorenie postihujúce mozog nazývané encefalopatia vrátane Wernického encefalopatie

- Zmätenosť, strata pamäti alebo ťažkosti s myslením, strata rovnováhy alebo ťažkosti s chôdzou.
- Ťažkosti s očami, ako je mimovoľný pohyb očí, dvojité videnie, rozmazané videnie a strata zraku.

Môže ísť o prejavy ochorenia mozgu nazývaného encefalopatia vrátane Wernického encefalopatie, ktorá môže viesť k úmrtiu.

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto prejavov alebo príznakov, ihneď kontaktujte svojho lekára.

Poradte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom počas liečby

- ak máte pocit veľkej únavy, dýchavičnosť, bledú kožu alebo rýchly tlkot srdca – môže ísť o prejavy nízkeho počtu červených krviniek.
- ak máte nezvyčajné krvácanie alebo tvorbu podliatin pod kožou, krvácanie po odbere krvi trvajúce dlhšie než zvyčajne alebo krvácanie z ďasien – môže ísť o prejavy nízkeho počtu krvných doštičiek.
- ak máte časté alebo opakujúce sa infekcie, ktoré môžu byť prejavom nízkeho počtu bielych krviniek.
- ak máte nevoľnosť, vracanie alebo hnačku.
- ak máte alebo ste niekedy mali akékoľvek ťažkosti s obličkami.
- ak máte alebo ste niekedy mali akékoľvek ťažkosti s pečeňou.
- ak máte alebo ste niekedy mali akékoľvek ťažkosti s pankreasom (podžalúdková žľaza).

Pri používaní iného lieku podobného typu určeného na liečbu reumatoidnej artritídy sa pozorovalo nasledovné: problémy so srdcom, krvné zrazeniny a nádorové ochorenia. Pred liečbou alebo počas nej povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak:

- ste starší ako 65 rokov. Pacienti vo veku 65 rokov a starší môžu mať vyššie riziko problémov so srdcom vrátane srdcového infarktu a niektorých typov nádorových ochorení.
- máte alebo ste mali problémy so srdcom.
- máte alebo ste mali nádorové ochorenie.
- ste fajčiar alebo ste fajčili v minulosti.
- ste mali v minulosti krvné zrazeniny v žilách dolných končatín (hlbokú žilovú trombózu) alebo pľúc (pľúcna embólia).
- u vás dôjde k náhlejšej dýchavičnosti alebo sťaženému dýchaniu, bolesti na hrudi alebo bolesti v hornej časti chrbta, opuchu dolných alebo horných končatín, bolestiam alebo citlivosti dolných končatín alebo sčerveneniu alebo zmene farby dolných alebo horných končatín, pretože to môžu byť prejavy krvných zrazenín v žilách.
- si všimnete nové výrastky na koži alebo zväčšenie už prítomných výrastkov. Lekár vám môže odporučiť, aby ste počas užívania Inrebicu podstúpili pravidelné kožné vyšetrenia.

Lekár s vami prekonzultuje, či je pre vás Inrebic vhodný.

Krvné testy

Pred liečbou a počas liečby budete absolvovať krvné testy na kontrolu hladín krviniek (červené krvinky, biele krvinky a krvné doštičky), hladín vitamínu B1 a funkciu pečene a pankreasu. Na základe výsledkov krvných testov vám váš lekár môže upraviť dávku alebo ukončiť liečbu.

Deti a dospievajúci

Inrebic sa nemá používať u detí alebo mládeže vo veku do 18 rokov, pretože tento liek sa neskúmal v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a Inrebic

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to z toho dôvodu, že Inrebic môže ovplyvniť spôsob, akým niektoré lieky účinkujú. Takisto niektoré iné lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkuje Inrebic.

Nasledovné lieky môžu zvýšiť riziko výskytu vedľajších účinkov Inrebicu:

- Ketokonazol, flukonazol (používa sa na liečbu plesňových infekcií);
- Fluvoxamín (používa sa na liečbu depresie);
- Ritonavir (používa sa na liečbu infekcií HIV/AIDS).

Nasledovné lieky môžu znížiť účinnosť Inrebicu:

- Rifampicín (používa sa na liečbu tuberkulózy (TBC) a niektorých iných infekcií);
- Fenytoín (používa sa na liečbu epilepsie a reguláciu kŕčov alebo konvulzií);
- Efavirenz (používa sa na liečbu infekcií HIV/AIDS).

Inrebic môže ovplyvniť iné lieky:

- Midazolam (používa sa na lepší spánok alebo na zmiernenie úzkosti);
- Omeprazol (používa sa na liečbu žalúdočných ťažkostí);
- Metoprolol (používa sa na liečbu angíny pectoris alebo vysokého krvného tlaku);
- Metformín (používa sa na zníženie hladín cukru v krvi);
- Takisto simvastatín, S-mefenytoín a dextrometorfán.

Váš lekár rozhodne, či je potrebné zmeniť dávku.

Svojmu lekárovi povedzte aj, ak ste nedávno podstúpili operáciu alebo ak máte ísť na operáciu alebo nejakú procedúru, pretože Inrebic sa môže vzájomne ovplyvňovať s niektorými sedatívami.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Neužívajte Inrebic počas tehotenstva. Ak môžete otehotnieť, musíte počas užívania týchto kapsúl používať účinnú antikoncepciu a zabrániť otehotneniu počas minimálne jedného mesiaca po užití poslednej dávky.

Počas užívania Inrebicu a počas minimálne jedného mesiaca po užití poslednej dávky nedojčíte, pretože nie je známe, či tento liek prechádza do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak pocítite závrat, neved'te vozidlá ani neobsluhujte stroje, kým tieto vedľajšie účinky neustúpia.

Inrebic obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Inrebic

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je 400 mg (štyri 100 mg kapsuly) užitá ústami jedenkrát denne.

Predtým, ako začnete užívať tento liek, a počas jeho užívania budete absolvovať krvné testy na sledovanie priebehu ochorenia.

Ak sa u vás počas užívania Inrebicu vyskytnú určité vedľajšie účinky (pozri časť 4), váš lekár vám môže znížiť dávku alebo pozastaviť či ukončiť liečbu.

Užívanie týchto kapsúl

- Prehltnite kapsuly vcelku, najlepšie je ich zapiť vodou.
- Kapsuly neotvárajte, nelámate ani nežujte.
- Kapsuly sa môžu užívať s jedlom aj bez jedla, ale najlepšie je užívať ich s jedlom, aby nedošlo k nevoľnosti alebo vracaniu.

Inrebic užívajte tak dlho, ako vám to povie lekár. Ide o dlhodobú liečbu.

Ak užijete viac Inrebicu, ako máte

Ak náhodou užijete príliš veľa kapsúl Inrebicu alebo vyššiu dávku, ako máte, ihneď kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika.

Ak zabudnete užiť Inrebic

Ak vynecháte dávku alebo po užití kapsuly dôjde k vracaniu, vynechanú dávku neužite a ďalšiu plánovanú dávku užite v pravidelnom čase na druhý deň. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú alebo vyvracajú kapsulu.

Ak prestanete užívať Inrebic

Neprestávajúce užívať Inrebic, pokiaľ vám to nenariadi váš lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Povedzte svojmu lekárovi ihneď, ak spozorujete niektorý z nasledovných príznakov, ktorý môže byť prejavom závažného ochorenia postihujúceho mozog nazývaného encefalopatia (vrátane Wernického encefalopatie):

- zmätenosť, strata pamäti alebo ťažkosti s myslením,
- strata rovnováhy alebo ťažkosti s chôdzou,
- ťažkosti s očami, ako je dvojité videnie, rozmazané videnie, strata zraku, alebo mimovoľné pohyby očí.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek iný vedľajší účinok, povedzte to svojmu lekárovi. Môžu k nim patriť tieto:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Nízke hladiny červených krviniek, ktoré môžu spôsobiť únavu, dýchavičnosť, bledú kožu alebo rýchly tlkot srdca (*anémia*).
- Znížený počet krvných doštičiek, pre ktorý môžete ľahko krváčať alebo mať modriny (*trombocytopenia*).
- Znížený počet bielych krviniek (*neutropénia*), niekedy s horúčkou. Nízka hladina bielych krviniek môže znížiť schopnosť odolávať infekciám.
- Napínanie na vracanie (*nauzea*) alebo nevoľnosť (*vracanie*).
- Hnačka.
- Zápcha.
- Krvácanie.
- Infekcia močových ciest.
- Bolesť hlavy.
- Svalové kŕče.

- Únava (*vyčerpanosť*) alebo slabosť (*asténia*).
- Zmeny vo výsledkoch krvných testov (*zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina kreatinínu v krvi, zvýšené hladiny amylázy a lipázy*). Môžu to byť prejavy ťažkostí s pečeňou, obličkami alebo pankreasom.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- Závrat.
- Zvýšenie krvného tlaku (*hypertenzia*).
- Tráviace ťažkosti (*dyspepsia*).
- Bolesť kosti.
- Bolesť v končatinách, dlaniach alebo chodidlách (*bolesť končatiny*).
- Nárast telesnej hmotnosti.
- Bolesť pri močení.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Inrebic

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a fľaši po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Fľašu uchováajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Inrebic obsahuje

- Liečivo je fedratinib. Každá tvrdá kapsula obsahuje monohydrát dihydrochloridu fedratinibu zodpovedajúci 100 mg fedratinibu.
- Ďalšie zložky sú:
 - Obsah kapsuly tvorí silicifikovaná mikrokryštalická celulóza (obsahuje mikrokryštalickú celulózu (E460) a koloidný oxid kremičitý bezvodý (E551)) a stearyl fumarát sodný (pozri časť 2, „Inrebic obsahuje sodík“).
 - Obal kapsuly obsahuje želatínu (E441), oxid titaničitý (E171) a červený oxid železitý (E172).
 - Biely tlačiarenský atrament sa skladá zo šelaku (E904), oxidu titaničitého (E171) a propylénglykolu (E1520).

Ako vyzerá Inrebic a obsah balenia

- Inrebic sú 21,4 – 22,0 mm, červenkasto-hnedé kapsuly s vytlačeným nápisom „FEDR“ na vrchnej časti a „100 mg“ na tele kapsuly bielym atramentom.
- Kapsuly sú balené vo fľaši z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s tesnením a polypropylénovým uzáverom s detskou poistkou. Každá fľaša obsahuje 120 kapsúl a je balené v škatuľke.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Írsko

Výrobca
Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Holandsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Podrobné informácie o tomto lieku sú tiež dostupné po nasnímaní QR kódu na vonkajšom obale inteligentným telefónom. Rovnaké informácie sú dostupné na tejto webovej stránke: www.inrebic-eu-pil.com.