

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Inrebic 100 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 100 mg fedratiniba v obliki fedratinibijevega diklorida monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Rdeče-rjave neprozorne kapsule, 21,4–22,0 mm (velikost 0), z odtisom »FEDR« na pokrovčku in »100 mg« na telesu z belim črnilom.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Inrebic je indicirano za zdravljenje splenomegalije, povezane z boleznijo, ali simptomov pri odraslih bolnikih s primarno mielofibrozo, mielofibrozo po pravi policitemiji ali mielofibrozo po esencialni trombocitemiji, ki še niso prejeli zaviralca Janusove kinaze (JAK) ali so prejeli zdravljenje z ruksolitinibom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Inrebic mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku.

Odmerjanje

Bolniki, ki se zdravijo z ruksolitinibom, morajo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Inrebic postopoma zmanjševati odmerek ruksolitiniba in ga prenehati uporabljati v skladu z navodili za predpisovanje ruksolitiniba.

Izhodiščne preiskave ravni tiamina (vitamina B1), celotne krvne slike, jetrne preiskave, amilaze/lipaze, sečnine v krvi (BUN, blood urea nitrogen) in kreatinina je treba opraviti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Inrebic, občasno med zdravljenjem in ko je to klinično indicirano. Pri bolnikih s pomanjkanjem tiamina se zdravljenja z zdravilom Inrebic ne sme uvesti, dokler niso ravni tiamina znova ustrezne (glejte poglavje 4.4). Uvedba zdravljenja z zdravilom Inrebic ni priporočljiva pri bolnikih, ki imajo število trombocitov na izhodišču pod $50 \times 10^9/l$ in ANC $< 1,0 \times 10^9/l$.

Priporočljivo je, da prvih 8 tednov zdravljenja uporabljate profilaktično zdravljenje z antiemetiki v skladu z lokalno prakso, nato pa nadaljujete, kot je klinično indicirano (glejte poglavje 4.4). Dajanje zdravila Inrebic skupaj z obrokom z visoko vsebnostjo maščob lahko zmanjša pojavnost navzee in bruhanja.

Priporočeni odmerek zdravila Inrebic je 400 mg enkrat na dan.

Zdravljenje se lahko nadaljuje, dokler imajo bolniki od njega klinične koristi. Glede na hematološke in nehematološke toksičnosti je treba razmisliti o spremembah odmerka (preglednica 1). Pri bolnikih, ki ne morejo prenašati odmerka 200 mg dnevno, je treba zdravljenje z zdravilom Inrebic prekiniti.

V primeru izpuščenega odmerka je treba naslednji načrtovani odmerek vzeti naslednji dan. Ne jemljite dodatnih kapsul, da bi nadomestili izpuščeni odmerek.

Prilagoditev odmerka

Spremembe odmerka zaradi hematološke toksičnosti, nehematološke toksičnosti in obvladovanja Wernickejeve encefalopatije (WE) so prikazane v preglednici 1.

Uravnavanje ravni tiamina

Pred uvedbo zdravljenja in med njim je treba ponovno zvišati ravni tiamina, če so te nizke. Med zdravljenjem morajo vsi bolniki prejemati profilakso s 100 mg peroralnega tiamina, raven tiamina jim je treba oceniti.

Spremembe odmerka ob sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4

Če se sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek zdravila Inrebic zmanjšati na 200 mg. Bolnike je treba skrbno spremljati (npr. najmanj enkrat tedensko) glede varnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Če se sočasno jemanje močnega zaviralca CYP3A4 prekine, je treba odmerek zdravila Inrebic povečati na 300 mg enkrat na dan v prvih dveh tednih po prekinitvi zdravljenja z zaviralcem CYP3A4 in nato na 400 mg enkrat na dan, kot ga bolnik prenaša. Po potrebi je treba dodatno prilagoditi odmerek na podlagi spremljanja varnosti in učinkovitosti zdravila Inrebic.

Ponovno povečanje odmerka

Če z zmanjšanjem odmerka učinkovito obvladujemo in odpravimo neželeni učinek zaradi uporabe zdravila Inrebic in se toksičnost odpravi za vsaj 28 dni, se lahko raven odmerka ponovno poveča na eno višjo raven odmerka na mesec do prvotne ravni odmerka. Ponovno povečanje odmerka ni priporočljivo, če je bilo zmanjšanje odmerka posledica nehematološke toksičnosti 4. stopnje, povečanja vrednosti alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST) ali skupnega bilirubina na ≥ 3 . stopnjo ali ponovitve hematološke toksičnosti 4. stopnje.

Preglednica 1: Zmanjšanje odmerka zaradi hematoloških in nehematoloških toksičnosti zaradi zdravljenja in obvladovanje Wernickejeve encefalopatije

Hematološka toksičnost	Zmanjšanje odmerka
Trombocitopenija 3. stopnje z aktivno krvavitvijo (število trombocitov $< 50 \times 10^9/l$) ali trombocitopenija 4. stopnje (število trombocitov $< 25 \times 10^9/l$)	Prekinitev odmerjanja zdravila Inrebic, dokler se ne povrne na ≤ 2 . stopnjo (število trombocitov $< 75 \times 10^9/l$) ali na izhodiščno vrednost. Znova začnite z dnevnim odmerkom, ki je za 100 mg manjši od zadnjega uporabljenega odmerka.
Nevtropenija 4. stopnje (absolutno število nevtrofilcev [ANC] $< 0,5 \times 10^9/l$)	Prekinite odmerjanje zdravila Inrebic, dokler se ne povrne na ≤ 2 . stopnjo (ANC $< 1,5 \times 10^9/l$) ali na izhodiščno vrednost. Znova začnite z dnevnim odmerkom, ki je za 100 mg manjši od zadnjega uporabljenega odmerka. Dejavniki rasti granulocitov se lahko uporabljajo po zdravnikovi presoji (glejte poglavji 4.4 in 4.5).
Anemija 3. in višje stopnje, indicirana transfuzija (raven hemoglobina $< 8,0$ g/dl)	Prekinite odmerjanje zdravila Inrebic, dokler se ne vrne na ≤ 2 . stopnjo (raven hemoglobina $< 10,0$ g/dl) ali na izhodiščno vrednost. Znova začnite z dnevnim odmerkom, ki je za 100 mg manjši od zadnjega uporabljenega odmerka.
Ponovitev hematološke toksičnosti 4. stopnje	Prekinitev uporabe zdravila Inrebic po presoji zdravnika.
Nehematološka toksičnost	Zmanjšanje odmerka
Navzea, bruhanje ali diareja ≥ 3 . stopnje, ki se v 48 urah ne odzove na podporne ukrepe.	Prekinite odmerjanje zdravila Inrebic, dokler se ne vrne na ≤ 1 . stopnjo ali na izhodiščno vrednost. Znova začnite z dnevnim odmerkom, ki je za 100 mg manjši od zadnjega uporabljenega odmerka.
ALT/AST ($> 5,0$ do $20,0 \times$ zgornja meja normalnih vrednosti [ULN – upper limit of normal]) ali bilirubin ($> 3,0$ do $10,0$ ULN) ≥ 3 . stopnje	Prekinite odmerjanje zdravila Inrebic, dokler se ne vrne na ≤ 1 . stopnjo (AST/ALT ($> \text{ULN} - 3,0 \times \text{ULN}$) ali bilirubin ($> \text{ULN} - 1,5 \times \text{ULN}$)) ali na izhodiščno vrednost. Znova začnite z dnevnim odmerkom, ki je za 100 mg manjši od zadnjega uporabljenega odmerka. Ravni ALT, AST in bilirubina (skupaj in neposredno) spremljajte vsaka 2 tedna vsaj 3 mesece po zmanjšanju odmerka. Če se ponovno pojavi povečanje na 3. ali višjo stopnjo, prekinite zdravljenje z zdravilom Inrebic.
Amilaza/lipaza ($> 2,0$ do $5,0 \times \text{ULN}$) ≥ 3 . stopnje	Prekinite odmerjanje zdravila Inrebic, dokler se ne vrne na 1. stopnjo ($> \text{ULN} - 1,5 \times \text{ULN}$) ali na izhodiščno vrednost. Znova začnite z dnevnim odmerkom, ki je za 100 mg manjši od zadnjega uporabljenega odmerka. Amilazo/lipazo spremljajte vsaka 2 tedna vsaj 3 mesece po zmanjšanju odmerka. Če se ponovno pojavi povečanje na 3. ali višjo stopnjo, prekinite zdravljenje z zdravilom Inrebic.
Druge nehematološke toksičnosti ≥ 3 . stopnje	Prekinite odmerjanje zdravila Inrebic, dokler se ne vrne na ≤ 1 . stopnjo ali na izhodiščno vrednost. Znova začnite z dnevnim odmerkom, ki je za 100 mg manjši od zadnjega uporabljenega odmerka.

Obvladovanje ravni tiamina in Wernickejeve encefalopatije	Zmanjšanje odmerka
Za ravni tiamina < normalen razpon (74 do 222 nmol/l)*, vendar ≥ 30 nmol/l brez znakov ali simptomov WE	Prekinite zdravljenje z zdravilom Inrebic. Odmerjajte 100 mg peroralnega tiamina na dan, dokler se ravni tiamina ne vrnejo v normalni razpon*. Razmislite o ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom Inrebic, ko so ravni tiamina v normalnem razponu*.
Za ravni tiamina < 30 nmol/l brez znakov ali simptomov WE	Prekinite zdravljenje z zdravilom Inrebic. Začnite zdravljenje s parenteralnim taminom v terapevtskih odmerkih, dokler se ravni tiamina ne povrnejo v normalen razpon*. Razmislite o ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom Inrebic, ko so ravni tiamina v normalnem razponu*.
Za znake ali simptome WE, ne glede na ravni tiamina	Prekinite zdravljenje z zdravilom Inrebic in takoj uvedite parenteralno dajanje terapevtskih odmerkov tiamina.

*Normalni razponi tiamina so lahko različni in so odvisni od metod, ki jih uporabljajo laboratoriji.

Posebne populacije

Ledvična okvara

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina [CLcr, creatinine clearance] 15 ml/min do 29 ml/min po Cockcroft-Gaultu [C-G] je treba odmerek zmanjšati na 200 mg. Spreminjanje začetnega odmerka se pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (CLcr 30 ml/min do 89 ml/min po C-G) ne priporoča. Zaradi morebitnega povečanja izpostavljenosti bo pri bolnikih z obstoječo zmerno okvaro ledvic morda treba varnost spremljati vsaj tedensko in po potrebi spremeniti odmerek na podlagi neželenih učinkov.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago, zmerno in hudo okvaro jeter po Child-Pughovi klasifikaciji začetnega odmerka ni treba spreminjati.

Starejši

Pri starejših bolnikih (> 65 let) odmerka ni treba dodatno prilagajati.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Inrebic pri otrocih in mladostnikih, starih do 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Inrebic je namenjeno peroralni uporabi.

Kapsul ni dovoljeno odpirati, lomiti ali žvečiti. Treba jih je pogoltniti cele, po možnosti z vodo, lahko pa se jih zaužije s hrano ali brez nje. Dajanje skupaj z obrokom z veliko vsebnostjo maščob lahko zmanjša pogostnost navzee in bruhanja, zato je priporočljivo, da bolnik vzame zdravilo skupaj s hrano.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Nosečnost (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Encefalopatija, vključno s Wernickejevo encefalopatijo

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Inrebic, so poročali o primerih resne in smrtne encefalopatije, vključno z Wernickejevo. Wernickejeva encefalopatija je nujni nevrološki primer, ki je posledica pomanjkanja tiamina (vitamina B1). Znaki in simptomi Wernickejeve encefalopatije lahko vključujejo ataksijo, spremembe duševnega stanja in oftalmoplegijo (npr. nistagmus, diplopija). Vsakršne spremembe duševnega stanja, zmedenost ali poslabšanje spomina so razlog za zaskrbljenost zaradi morebitne encefalopatije, vključno z Wernickejevo, in zahtevajo celovito oceno, vključno z nevrološkim pregledom, oceno ravni tiamina in slikanjem (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Inrebic je treba pri bolnikih oceniti raven tiamina in status prehranjenosti. Zdravljenje z zdravilom Inrebic se ne sme uvesti pri bolnikih s pomanjkanjem tiamina. Pred začetkom zdravljenja je treba ponovno zvišati raven tiamina, če je ta nizka. Med zdravljenjem morajo vsi bolniki prejemati profilakso s peroralnim taminom, raven tiamina pa je treba oceniti, kot je klinično indicirano. Pri sumu na encefalopatijo je treba zdravljenje z zdravilom Inrebic takoj prekiniti in uvesti parenteralno zdravljenje s taminom ter ob tem oceniti vse možne vzroke. Bolnike je treba spremljati, dokler simptomi ne izzvenijo ali se izboljšajo in se ravni tiamina povrnejo na normalne (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Anemija, trombocitopenija in nevtropenija

Zdravljenje z zdravilom Inrebic lahko povzroči anemijo, trombocitopenijo in nevtropenijo. Celotno krvno sliko je treba pridobiti na izhodišču, občasno med zdravljenjem in kot je klinično indicirano (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Zdravila Inrebic niso preučevali pri bolnikih s številom trombocitov $< 50 \times 10^9/l$ in ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ na izhodišču.

Anemija

Anemija se običajno pojavi v prvih 3 mesecih zdravljenja. Pri bolnikih, ki imajo na začetku zdravljenja vrednost hemoglobina manjšo od 10,0 g/dl, se bo med zdravljenjem bolj verjetno razvila anemija 3. ali višje stopnje, zato jih je treba skrbno spremljati (npr. enkrat na teden prvi mesec, dokler se raven hemoglobina ne izboljša). Bolniki, pri katerih se razvije anemija, bodo morda potrebovali krvno transfuzijo. Razmislite o zmanjšanju odmerka pri bolnikih, pri katerih se razvije anemija, zlasti pri tistih, ki postanejo odvisni od transfuzije eritrocitov (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Trombocitopenija

Trombocitopenija se običajno pojavi v prvih 3 mesecih zdravljenja. Pri bolnikih z nizkim številom trombocitov ($< 100 \times 10^9/l$) na začetku zdravljenja se bo med zdravljenjem bolj verjetno razvila trombocitopenija 3. ali višje stopnje, zato jih je treba skrbno spremljati (npr. enkrat na teden prvi mesec, dokler se število trombocitov ne izboljša) (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Trombocitopenija je na splošno reverzibilna in se običajno zdravi s podpornim zdravljenjem, kot so prekinitev odmerjanja, zmanjšanje odmerka in/ali transfuzije trombocitov, če je to potrebno. Bolnike je treba opozoriti na povečano tveganje krvavitev, povezanih s trombocitopenijo.

Nevtropenija

Nevtropenija je bila na splošno reverzibilna in so jo obvladovali z začasno prekinitvijo uporabe zdravila Inrebic (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Bolezni prebavil

Navzea, bruhanje in diareja so med najpogostejšimi neželenimi učinki pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Inrebic. Večina neželenih učinkov je 1. ali 2. stopnje in se običajno pojavijo v prvih 2 tednih zdravljenja. Med zdravljenjem z zdravilom Inrebic razmislite o ustrezni profilaktični uporabi antiemetika (npr. antagonisti receptorja 5-HT₃). Ob prvem pojavu simptomov diarejo zdravite z zdravili za zdravljenje diareje. V primerih navzee, bruhanja in diareje 3. ali višje stopnje, ki se v 48 urah ne odzove na podporne ukrepe, je treba odmerjanje zdravila Inrebic prekiniti, dokler se ne

vrne na 1. stopnjo ali manj/izhodišče. Odmerjanje je treba znova začeti z dnevnim odmerkom, ki je za 100 mg manjši od zadnjega uporabljenega odmerka. Ravni tiamina je treba spremljati in jih po potrebi ponovno zvišati (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Jetрна toksičnost

Pri zdravljenju z zdravilom Inrebic so poročali o povečanju vrednosti ALT in AST, poročali pa so tudi o enem primeru jetrne odpovedi. Pri bolnikih je treba delovanje jeter spremljati na izhodišču, vsaj enkrat mesečno prve 3 mesece, občasno med zdravljenjem in kot je klinično indicirano. Po opaženi toksičnosti je treba bolnike spremljati vsaj vsaka 2 tedna, dokler ne izzveni. Povečanje vrednosti ALT in AST je bilo na splošno reverzibilno s prilagajanjem odmerka ali trajno prekinitvijo zdravljenja (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Povečana vrednost amilaze/lipaze

Pri zdravljenju z zdravilom Inrebic so poročali o povečani vrednosti amilaze in/ali lipaze, poročali pa so tudi o enem primeru pankreatitisa. Pri bolnikih je treba ravni amilaze in lipaze spremljati na izhodišču, vsaj enkrat mesečno prve 3 mesece, občasno med zdravljenjem in kot je klinično indicirano. Po opaženi toksičnosti je treba bolnike spremljati vsaj vsaka 2 tedna, dokler ne izzveni. Pri amilazi in/ali lipazi 3. ali višje stopnje je priporočljivo odmerek prilagoditi (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Povečana vrednost kreatinina

Pri zdravljenju z zdravilom Inrebic so poročali o povečani vrednosti kreatinina (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih je treba ravni kreatinina spremljati na izhodišču, vsaj enkrat mesečno prve 3 mesece, občasno med zdravljenjem in kot je klinično indicirano. Pri hudi okvari ledvic (CLcr 15 ml/min do 29 ml/min po C-G) je odmerek priporočljivo prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

Medsebojno delovanje

Sočasna uporaba zdravila Inrebic z močnimi zaviralci CYP3A4 poveča izpostavljenost zdravilu Inrebic. Povečanje izpostavljenosti zdravilu Inrebic lahko poveča tveganje za neželene učinke. Namesto močnih zaviralcev CYP3A4 razmislite o alternativnih zdravilih, ki niso močni zaviralci aktivnosti CYP3A4. Če močnih zaviralcev CYP3A4 ni mogoče nadomestiti, je treba odmerek zdravila Inrebic zmanjšati, če se ta daje skupaj z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. ketokonazol, ritonavir). Bolnike je treba skrbno spremljati (npr. najmanj enkrat tedensko) glede varnosti. Podaljšana sočasna uporaba zmernega zaviralca CYP3A4 bo morda zahtevala natančno spremljanje varnosti in morebitne prilagoditve odmerka na podlagi neželenih učinkov, če bodo potrebne (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Zdravila, ki hkrati zavirajo CYP3A4 in CYP2C19 (npr. flukonazol, fluvoksamin), ali kombinacija zaviralcev CYP3A4 in CYP2C19 lahko povečajo izpostavljenost zdravilu Inrebic. Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo dvojne zaviralce CYP3A4 in CYP2C19, bo zato morda treba bolj skrbno spremljati varnost in na podlagi neželenih učinkov po potrebi prilagoditi odmerke zdravila Inrebic (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Zdravila, ki močno ali zmerno inducirajo CYP3A4 (npr. fenitoin, rifampicin, efavirenz), lahko zmanjšajo izpostavljenost zdravilu Inrebic, zato se jim je treba pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Inrebic, izogibati (glejte poglavje 4.5).

Če je treba zdravilo Inrebic dajati sočasno s substratom CYP3A4 (npr. midazolam, simvastatin), CYP2C19 (npr. omeprazol, S-mefenitoin) ali CYP2D6 (npr. metoprolol, dekstrometorfan), je treba odmerke sočasno uporabljenih zdravil po potrebi prilagoditi ter natančno spremljati varnost in učinkovitost (glejte poglavje 4.5).

Če je treba zdravilo Inrebic dajati sočasno z zdravili, ki se izločajo preko ledvic s prenašalcem organskih kationov (OCT – organic cation transporter) 2 in prenašalcem za ekstruzijo več zdravil in

toksinov (MATE – multidrug and toxin extrusion) 1/2-K (npr. metformin), je potrebna previdnost in po potrebi prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.5).

Sočasne uporabe hematopoetskih rastnih faktorjev z zdravilom Inrebic niso preučevali. Varnost in učinkovitost take sočasne uporabe nista znani (glejte poglavji 4.5 in 4.2).

Pomembni srčno-žilni neželeni dogodki (MACE – major adverse cardiovascular events)

V veliki randomizirani aktivno kontrolirani študiji tofacitiniba (drug zaviralec JAK) pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, starih 50 let ali več, z vsaj enim dodatnim srčno-žilnim dejavnikom tveganja, so bile pri tofacitinibu opažene višje stopnje pomembnih srčno-žilnih neželenih dogodkov (MACE), opredeljenih kot srčno-žilna smrt, miokardni infarkt (MI) brez smrtnega izida in možganska kap brez smrtnega izida, v primerjavi z zaviralci tumorje-nekrotizirajočega faktorja (TNF).

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Inrebic, so poročali o primerih MACE. Pred začetkom ali nadaljevanjem zdravljenja z zdravilom Inrebic je treba pretehtati koristi in tveganja za posameznega bolnika, posebno pri bolnikih, starih 65 let ali več, bolnikih, ki kadijo ali so v preteklosti dolgo časa kadili, in bolnikih z anamnezo aterosklerotičnih srčno-žilnih bolezni ali drugih srčno-žilnih dejavnikov tveganja.

Tromboza

V veliki randomizirani aktivno kontrolirani študiji tofacitiniba (drug zaviralec JAK) pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, starih 50 let ali več, z vsaj enim dodatnim srčno-žilnim dejavnikom tveganja, so bile pri tofacitinibu opažene od odmerka odvisne višje stopnje venskih trombemboličnih dogodkov (VTE – venous thromboembolic events), vključno z globoko vensko trombozo (DVT – deep venous thrombosis) in pljučno embolijo (PE – pulmonary embolism), v primerjavi z zaviralci TNF.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Inrebic, so poročali o globoki venski trombozi (DVT) in pljučni emboliji (PE). Pred začetkom ali nadaljevanjem zdravljenja z zdravilom Inrebic je treba pretehtati koristi in tveganja za posameznega bolnika, posebno pri bolnikih s srčno-žilnimi dejavniki (glejte tudi poglavje 4.4 “Pomembni srčno-žilni neželeni dogodki (MACE)”).

Pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za VTE, ki niso dejavniki tveganja za srčno-žilne ali maligne bolezni, se mora zdravilo Inrebic uporabljati previdno. Dejavniki tveganja za VTE, ki niso dejavniki tveganja za srčno-žilne ali maligne bolezni, vključujejo predhodne VTE, bolnike pri katerih je bil opravljen večji kirurški poseg, imobilizacijo, uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov ali nadomestno hormonsko zdravljenje, in podedovane motnje strjevanja krvi.

Bolnike je treba med zdravljenjem z zdravilom Inrebic periodično ponovno oceniti za ugotavljanje sprememb v tveganju za VTE.

Nemudoma ocenite bolnike z znaki in simptomi VTE ter ukinite zdravilo Inrebic pri bolnikih s sumom na VTE, ne glede na odmere.

Sekundarne maligne bolezni

V veliki randomizirani aktivno kontrolirani študiji tofacitiniba (drug zaviralec JAK) pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, starih 50 let ali več, z vsaj enim dodatnim srčno-žilnim dejavnikom tveganja, so bile pri tofacitinibu opažene višje stopnje malignih bolezni, posebno pljučnega raka, limfoma in nemelanomskega kožnega raka (NMSC – non-melanoma skin cancer), v primerjavi z zaviralci TNF.

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce JAK, vključno z zdravilom Inrebic, so poročali o limfomu in drugih malignih boleznih. Pred začetkom ali nadaljevanjem zdravljenja z zdravilom Inrebic je treba pretehtati koristi in tveganja za posameznega bolnika, posebno pri bolnikih, starih 65 let ali več, in bolnikih, ki kadijo, ali so v preteklosti dolgo časa kadili.

Posebne populacije

Starejši

Izkušnje v starostni skupini nad 75 let so omejene. V kliničnih študijah je bilo 13,8 % (28/203) bolnikov, ki so prejeli zdravilo Inrebic, starejših od 75, pri njih pa so se resni neželeni učinki in neželeni učinki, ki so povzročili prekinitev zdravljenja, pojavili pogosteje.

Pomožne snovi

Zdravilo Inrebic kapsule vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv drugih zdravil na fedratinib

Fedratinib *in vitro* presnavlja več CYP-jev s prevladujočim deležem CYP3A4 ter z manjšim deležem CYP2C19 ter monooksigenazami, ki vsebujejo flavin (FMO).

Močni in zmerni zaviralci CYP3A4

Sočasna uporaba ketokonazola (močan zaviralec CYP3A4: 200 mg dvakrat na dan) z enim odmerkom fedratiniba (300 mg) je povečala površino fedratiniba pod krivuljo plazemske koncentracije v času od nič do neskončnosti (AUC_{inf}) za približno 3-krat (glejte poglavje 4.2).

Na podlagi fiziološko zasnovanih simulacij farmakokinetike (PBPK – physiologically based pharmacokinetic) se predvideva, da bo sočasna uporaba zmernih zaviralcev CYP3A4, eritromicina (500 mg trikrat na dan) ali diltiazema (120 mg dvakrat na dan) s fedratinibom 400 mg enkrat na dan povečala vrednost AUC fedratiniba v stanju dinamičnega ravnovesja za 1,1-krat. Neželenih reakcij po dolgotrajni sočasni uporabi zmernega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izključiti.

Sočasno zaviranje CYP3A4 in CYP2C19

Sočasna uporaba flukonazola (dvojni zaviralec CYP3A4 in CYP2C19, 200 mg enkrat na dan) z enim odmerkom fedratiniba (100 mg) je povečala vrednost AUC_{inf} fedratiniba za 1,7-krat.

Na podlagi simulacij PBPK se predvideva, da bo sočasna uporaba flukonazola (200 mg enkrat na dan) s fedratinibom 400 mg enkrat na dan povečala vrednost AUC fedratiniba v stanju dinamičnega ravnovesja za 1,5-krat.

Zaradi morebitnega povečanja izpostavljenosti fedratinibu bo morda treba pri bolnikih, ki sočasno jemljejo dvojne zaviralce CYP3A4 in CYP2C19, bolj skrbno spremljati varnost in na podlagi neželenih učinkov po potrebi prilagoditi odmerke zdravila Inrebic (glejte poglavje 4.2).

Močni in zmerni induktorji CYP3A4

Sočasno dajanje rifampicina (močnega induktorja CYP3A4: 600 mg enkrat na dan) ali efavirensa (zmernega induktorja CYP3A4: 600 mg enkrat na dan) z enkratnim odmerkom fedratiniba (500 mg) je zmanjšalo AUC_{inf} fedratiniba za približno 80 % oziroma 50 %.

Zaviralci protonske črpalke

Sočasno jemanje pantoprazola (zaviralec protonske črpalke: 40 mg na dan) z enim odmerkom fedratiniba (500 mg) je v klinično neznatnem obsegu povečalo AUC_{inf} fedratiniba (za 1,15-krat). Zato ni pričakovati, da bo povečanje vrednosti pH v želodcu klinično pomembno vplivalo na izpostavljenost fedratinibu, pri sočasnem jemanju fedratiniba skupaj s sredstvi, ki povečujejo vrednost pH v želodcu, pa prilagajanje odmerka ni potrebno.

Vpliv fedratiniba na druga zdravila

Vpliv na delovanje encimov: substrati CYP3A4, CYP2C19 ali CYP2D6

Sočasno jemanje fedratiniba skupaj s substratom CYP3A4, midazolamom (2 mg), substratom CYP2C19, omeprazolom (20 mg) in substratom CYP2D6, metoprololom (100 mg) poveča

AUC_{inf} midazolama, omeprazola in metoprolola za 3,8-, 2,8- oz. 1,8-krat in največje koncentracije (C_{max}) za 1,8-, 1,1- oz. 1,6-krat. Zato je treba odmerke zdravil, ki so substrati CYP3A4, CYP2C19 ali CYP2D6 po potrebi prilagoditi ter natančno spremljati varnost in učinkovitost.

Učinki na prenašalce zdravil

V študijah *in vitro* fedratinib zavira P-glikoprotein (P-gp), protein odpornosti na rak dojke (BCRP), MATE1, MATE2-K, polipeptide za prenos organskih anionov (OATP)1B1, OATP1B3 in OCT2. Sočasna uporaba enkratnega odmerka fedratiniba (600 mg) z enim odmerkom digoksina (substrat P-gp: 0,25 mg), rosuvastatina (substrat OATP1B1/1B3 in BCRP: 10 mg) in metformina (substrat OCT2 in MATE1/2-K: 1000 mg) ni imela klinično pomembnega učinka na AUC_{inf} digoksina, rosuvastatina in metformina. Ledvični očistek metformina se je v prisotnosti fedratiniba zmanjšal za 36 %. Kaže, da je farmakodinamični učinek metformina na zniževanje glukoze, v prisotnosti fedratiniba, zmanjšán, pri čemer je AUC_{0-3h} glukoze za 17 % večja. Potrebna je previdnost in po potrebi prilagoditev odmerka zdravil, ki se izločajo preko ledvic z OCT2 in MATE1/2-K.

Hematopoetski rastni faktorji

Sočasne uporabe hematopoetskih rastnih faktorjev in fedratiniba niso preučevali. Ni znano, ali zaviranje JAK s fedratinibom zmanjšuje učinkovitost hematopoetskih rastnih faktorjev oziroma ali hematopoetski rastni faktorji vplivajo na učinkovitost fedratiniba (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med jemanjem zdravila Inrebic ne zanosijo in da naj med zdravljenjem z zdravilom Inrebic ter vsaj 1 mesec po zadnjem odmerku uporabljajo učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Inrebic pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3); izpostavljenost v teh študijah je bila manjša kot izpostavljenost človeka pri priporočenem odmerku. Zdravilo Inrebic lahko na podlagi svojega mehanizma delovanja poškoduje plod. Zdravilo Inrebic sodi v razred zdravil, ki so zaviralci JAK in so pri brejih podganah in kuncih povzročili embrio-fetalno umrljivost in teratogenost pri klinično pomembni izpostavljenosti. Zdravilo Inrebic je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3). Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in najmanj en mesec po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo. Pri uporabi zdravila Inrebic med nosečnostjo ali če bolnica med jemanjem tega zdravila zanosi, jo je treba seznaniti z možnimi tveganji za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se fedratinib/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojene otroke ne moremo izključiti.

Med zdravljenjem z zdravilom Inrebic in najmanj 1 mesec po zadnjem odmerku zdravila Inrebic ženske ne smejo dojit.

Plodnost

Podatkov o učinku fedratiniba na plodnost pri človeku ni. Ni podatkov o učinkih na plodnost pri živalih ob klinično pomembnih ravneh izpostavljenosti (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Inrebic ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolniki, ki imajo po uporabi zdravila Inrebic omotico, ne smejo voziti ali upravljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Celotne varnostne informacije za zdravilo Inrebic so ocenili pri 608 bolnikih, ki so neprekinjeno prejeli odmerke zdravila Inrebic v kliničnih študijah faze 1, 2 in 3.

Primarna ali sekundarna mielofibroza (študije JAKARTA, JAKARTA2, ARD11936)

V kliničnih študijah bolnikov s primarno mielofibrozo (MF), mielofibrozo po pravi policitemiji (MF po PP) ali mielofibrozo po esencijalni trombocitemiji (MF po ET), ki so prejeli zdravilo Inrebic 400 mg (N = 203), vključno z bolniki, ki so bili predhodno izpostavljeni ruksolitinu (N = 97; JAKARTA2), je bila mediana izpostavljenosti 35,6 tedna (razpon 0,7 do 114,6 tedna) in mediana števila uvedenih ciklov (1 cikel = 28 dni) je bila 9 ciklov. Triinšestdeset odstotkov od 203 bolnikov je bilo izpostavljenih 6 mesecev ali dlje in 38 % jih je bilo izpostavljenih 12 mesecev ali dlje.

Pri 203 bolnikih z MF, ki so v kliničnih študijah prejeli 400-mg odmerek zdravila Inrebic, so bili najpogostejši nehematološki neželeni učinki diareja (67,5 %), navzea (61,6 %) in bruhanje (44,8 %). Najpogostejša hematološka neželena učinka sta bila anemija (99,0 %) in trombocitopenija (68,5 %) na podlagi laboratorijskih vrednosti (preglednica 2). Najpogostejši resni neželeni učinki pri bolnikih z MF, zdravljenih s 400 mg, so bili anemija (2,5 % na podlagi poročanih neželenih dogodkov in ne laboratorijskih vrednosti) in diareja (1,5 %). Trajna prekinitev zdravljenja zaradi neželenega dogodka se je ne glede na vzrok pojavila pri 24 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Inrebic 400 mg.

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki iz kliničnih študij med celotnim obdobjem zdravljenja (preglednica 2) so navedeni glede na organske sisteme po MedDRA. Znotraj posameznih organskih sistemov se neželeni učinki na zdravilo razvrstijo glede na pogostnost, pri čemer so najpogostejši učinki navedeni najprej. Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2: Vsi neželeni učinki glede na organski sistem in prednostni izraz

Organski sistem	Neželeni učinek	Vse stopnje pogostnosti
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba sečil	zelo pogosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija ^a	zelo pogosti
	trombocitopenija ^a	zelo pogosti
	nevtropenija ^a	zelo pogosti
	krvavitev ^b	zelo pogosti
Presnovne in prehranske motnje	povečanje vrednosti lipaze ^a	zelo pogosti
	povečanje vrednosti amilaze ^a	zelo pogosti
Bolezni živčevja	glavobol	zelo pogosti
	Wernickejeva encefalopatija	pogosti
	omotica	pogosti
Žilne bolezni	hipertenzija	pogosti

Organski sistem	Neželeni učinek	Vse stopnje pogostnosti
Bolezni prebavil	diareja	zelo pogosti
	bruhanje	zelo pogosti
	navzea	zelo pogosti
	zaprtje	zelo pogosti
	dispepsija	pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	povečanje vrednosti alanin-aminotransferaze ^a	zelo pogosti
	povečanje vrednosti aspartat-aminotransferaze ^a	zelo pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v kosteh	pogosti
	mišični krči	zelo pogosti
	bolečine v okončinah	pogosti
Bolezni sečil	povišana koncentracija kreatinina v krvi ^a	zelo pogosti
	dizurija	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost/ astenija	zelo pogosti
Preiskave	povečanje telesne mase	pogosti

MedDRA = Medicinski slovar za regulativne dejavnosti

SMQ = standardizirana poizvedba MedDRA (Standardized MedDRA Query) (združevanje več prednostnih izrazov po MedDRA, da se zajame medicinski koncept).

^a Pogostnost temelji na laboratorijskih vrednostih.

^b Krvavitev vključuje vse vrste, povezane s trombocitopenijo, ki zahtevajo klinično intervencijo. Za ocenjevanje krvavitve se uporabijo izrazi za krvavitev po vprašalniku SMQ po MedDRA (široko območje).

Opis izbranih neželenih učinkov

Encefalopatija, vključno s Wernickejevo encefalopatijo

O resnih primerih encefalopatije, vključno z enim ugotovljenim primerom Wernickejeve, so poročali pri 1,3 % (8/608) bolnikov, ki so se v kliničnih študijah zdravili z zdravilom Inrebic; 7 bolnikov je jemalo zdravilo Inrebic 500 mg na dan pred nastopom nevroloških težav, imeli so dejavnike povečane izpostavljenosti, kot so podhranjenost, neželeni dogodki na prebavila in drugi dejavniki tveganja, ki bi lahko vodili v pomanjkanja tiamina. Pri enem bolniku, zdravljem z zdravilom Inrebic 400 mg, so ugotovili jetrno encefalopatijo. Večina dogodkov je izzvenela z nekaj rezidualnimi nevrološkimi simptomi, vključno z izgubo spomina, kognitivno okvaro in omotico, razen enega smrtnega primera (1/608; 0,16 %). To je bil bolnik z rakom glave in vratu, zasevki v možganih, težavami s hranjenjem in izgubo telesne mase, ki je v študiji prejel 500 mg fedratiniba za drugo indikacijo (glejte poglavji 4.2 in 4.4 za smernice glede spremljanja in obvladovanja ter poglavje 4.9).

V randomizirani kontrolirani študiji v obdobju po pridobitvi dovoljenja za promet (FEDR-MF-002), v kateri so primerjali fedratinib in najboljše razpoložljivo zdravljenje, je bila pojavnost ravni tiamina pod spodnjo mejo normalnih vrednosti (< 70 nmol/l) pri fedratinibu 20,9 %, pri najboljšem razpoložljivem zdravljenju pa 4,5 %. V študiji niso opazili ravni tiamina < 30 nmol/l. Mediana časa do prve nizke ravni tiamina po uvedbi fedratiniba je bila 29,5 dneva. Pogostnost nizkih ravni tiamina pri udeležencih, ki so prejeli fedratinib, je bila 4,8 % pri tistih, ki so prejeli dodatek 100 mg peroralnega tiamina na dan, v primerjavi s 23,9 % pri tistih, ki niso prejeli dodatka tiamina.

Toksičnost za prebavila

Navzea, bruhanje in diareja so med najpogostejšimi neželenimi učinki pri bolnikih, ki prejema zdravilo Inrebic. Pri bolnikih z MF, ki so se zdravili s 400 mg zdravila Inrebic, se je diareja pojavila pri 68 % bolnikov, navzea pri 62 % bolnikov in bruhanje pri 45 % bolnikov. Diareja 3. stopnje se je pojavila pri 5 %, navzea 3. stopnje pri 0,5 % bolnikov in bruhanje 3. stopnje pri 2 % bolnikov.

Mediana časa do pojava navzee, bruhanja in diareje katere koli stopnje je bila 2 dni, pri čemer je 75 % primerov nastopilo v 3 tednih po začetku zdravljenja. Prekinitve odmerjanja in zmanjšanja odmerka zaradi toksičnosti za prebavila so se pojavili pri 11 % bolnikov oz. pri 9 % bolnikov. Trajna prekinitve uporabe zdravila Inrebic 400 mg zaradi toksičnosti za prebavila se je pojavila pri 4 % bolnikov (za smernice glede spremljanja in obvladovanja glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Anemija

Pri 52 % bolnikov s primarno ali sekundarno mielofibrozo, ki so prejeli zdravilo Inrebic 400 mg, se je pojavila anemija 3. stopnje. Mediana časa do prvega pojava anemije 3. stopnje je bila približno 60 dni, pri čemer je 75 % od teh primerov nastopilo v 4 mesecih po začetku zdravljenja. Transfuzijo rdečih krvničk je prejelo 58 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Inrebic 400 mg, trajna prekinitve zdravljenja z zdravilom Inrebic 400 mg zaradi anemije pa se je pojavila pri 1,5 % bolnikov (za smernice za spremljanje in zdravljenje glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Trombocitopenija

Pri 14 % bolnikov s primarno in 9 % bolnikov s sekundarno mielofibrozo, ki so prejeli zdravilo Inrebic 400 mg, se je pojavila trombocitopenija 3. in 4. stopnje. Mediana časa do prvega pojava trombocitopenije 3. oz. 4. stopnje je bila približno 70 dni, pri čemer je 75 % od teh primerov nastopilo v 7 mesecih po začetku zdravljenja. Transfuzijo trombocitov je prejelo 9 % od bolnikov, ki so prejeli zdravilo Inrebic 400 mg. Krvavitev (povezana s trombocitopenijo), ki je zahtevala klinično intervencijo, se je pojavila pri 11 % bolnikov. Trajna prekinitve zdravljenja zaradi trombocitopenije se je pojavila pri 3 % bolnikov (za smernice glede spremljanja in obvladovanja glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Nevtropenija

Nevtropenija 4. stopnje se je pojavila pri 3,5 % bolnikov, o prekinitvi odmerka zaradi nevtropenije pa so poročali pri 0,5 % bolnikov (za smernice glede spremljanja in obvladovanja glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Jetrna toksičnost

Povečanje vrednosti ALT in AST (vseh stopenj) se je pojavilo pri 52 % oz. 59 % bolnikov s 3. oz. 4. stopnjo pri 3 % oz. 2 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Inrebic 400 mg. Mediana časa do pojava povečanja vrednosti transaminaze katere koli stopnje je bila približno 1 mesec, pri čemer se je 75 % primerov pojavilo v 3 mesecih po začetku zdravljenja (za smernice glede spremljanja in obvladovanja glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Povečana vrednost amilaze/lipaze

Povečana vrednost amilaze se je pojavila pri 24 % in/ali lipaze (vseh stopenj) pri 40 % bolnikov z MF, ki so prejeli zdravilo Inrebic. Večina teh dogodkov je bila 1. ali 2. stopnje, dogodkov s 3./4. stopnjo pa pri 2,5 % oz. 12 % (glejte poglavje 4.2). Mediana časa do pojava povečanja vrednosti amilaze ali lipaze katere koli stopnje je bila približno 16 dni, pri čemer je 75 % od teh primerov nastopilo v 3 mesecih po začetku zdravljenja. Trajna prekinitve zdravljenja zaradi povečanja vrednosti amilaze in/ali lipaze se je pojavila pri 1,0 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Inrebic 400 mg (za smernice glede spremljanja in obvladovanja glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Povečana vrednost kreatinina

Povečana vrednost kreatinina (vseh stopenj) se je pojavila pri 74 % bolnikov z MF, ki so jemali zdravilo Inrebic 400 mg. Povečanja so bila na splošno asimptomatski dogodki 1. ali 2. stopnje, s povečanji 3. stopnje, ki so jih opazili pri 3 % bolnikov. Mediana časa do pojava povečanja vrednosti kreatinina katere koli stopnje je bila približno 27 dni, pri čemer je 75 % od teh primerov nastopilo v 3 mesecih po začetku zdravljenja. Prekinitve odmerjanja in zmanjšanja odmerka zaradi povečanja vrednosti kreatinina so se pojavile pri 1 % bolnikov oz. pri 0,5 % bolnikov. Trajna prekinitve zdravljenja zaradi povečane vrednosti kreatinina se je pojavila pri 1,5 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Inrebic 400 mg (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem zdravila Inrebic so omejene. Med kliničnimi študijami zdravila Inrebic pri bolnikih z mielofibrozo so odmerke zdravila stopnjevali do 600 mg na dan, vključno z enim nenamernim prevelikim odmerkom 800 mg. Pri odmerkih nad 400 mg so se pogosteje pojavili toksičnost za prebavila, utrujenost in omotica ter anemija in trombocitopenija. V združenih podatkih iz klinične študije je bila encefalopatija, vključno z Wernickejevo, povezana z odmerki 500 mg. V primeru prevelikega odmerjanja se zdravila Inrebic ne sme dajati več; posameznika je treba klinično spremljati in uvesti podpirne ukrepe, kot je klinično indicirano.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, zaviralci proteinske kinaze, oznaka ATC: L01EJ02

Mehanizem delovanja

Fedratinib je zaviralec kinaze z aktivnostjo proti divjemu tipu in mutacijsko aktivirane Janusove kinaze 2 (JAK2) in FMS-podobne tirozin kinaze 3 (FLT3). Fedratinib je selektivni zaviralec JAK2 z večjo zaviralno aktivnostjo za JAK2 kot v primerjavi z JAK1, JAK3 in TYK2. Fedratinib je zmanjšal z JAK2 posredovano fosforilacijo signalnega pretvornika in aktivatorja transkripcijskih (STAT3/5) beljakovin ter *in vitro* ter *in vivo* zavrl proliferacijo malignih celic.

Farmakodinamični učinki

Fedratinib v polni krvi pri bolnikih z mielofibrozo zavira fosforilacijo signalnega pretvornika in aktivatorja transkripcije (STAT)3, ki jo inducirajo citokini. Enkratni odmerek 300, 400 ali 500 mg fedratiniba je povzročil največje zaviranje fosforilacije STAT3 približno 2 uri po odmerku, pri čemer so se vrednosti po 24 urah vrstile na skoraj izhodiščno vrednost. V stanju farmakokinetičnega dinamičnega ravnovesja so bile ravni zaviranja dosežene v 1. ciklu na 15. dan po dajanju 300, 400 ali 500 mg fedratiniba na dan.

Klinična učinkovitost in varnost

Pri bolnikih z mielofibrozo so izvedli dve ključni klinični študiji (JAKARTA in JAKARTA2). Študija JAKARTA je bila randomizirana, s placebom nadzorovana študija 3. faze pri bolnikih, ki še niso prejeli zaviralca JAK. Študija JAKARTA2 je bila enoskupinska študija pri bolnikih, ki so se zdravili z ruxolitinibom.

Študija JAKARTA: Bolniki z mielofibrozo, ki se še niso zdravili z zaviralci JAK

Študija JAKARTA je bila dvojno slepa, randomizirana, s placebom nadzorovana študija faze 3 pri bolnikih s srednje-2 ali visokotvegano mielofibrozo, mielofibrozo po pravi policitemiji ali mielofibrozo po esencialni trombocitemiji s splenomegalijo in številom trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$. Randomiziranih je bilo 289 bolnikov, ki so vsaj 24 tednov prejeli zdravilo Inrebic 500 mg (N = 97) oziroma 400 mg (n = 96) ali placebo (n = 96) enkrat na dan (6 × 28-dnevni cikli). Bolniki, ki so prejeli placebo so lahko po 24 tednih prešli na aktivno zdravljenje. Kaže, da so bolniki odmerek 400 mg prenašali bolje kot odmerek 500 mg, saj je v skupini, v kateri so prejeli 400 mg

zdravila, manj bolnikov poročalo o neželenih dogodkih, nastalih zaradi zdravljenja (TEAE) 3. ali 4. stopnje ali neželenih učinkih, ki so vodili v zmanjšanje odmerka ali prekinitve odmerjanja, in neželenih dogodkih, ki so vodili v trajno prekinitve zdravljenja. Devetinpetdeset odstotkov (59 %) bolnikov je bilo moških in mediana starosti je bila 65 let (razpon od 27 do 86 let), 40 % bolnikov je bilo starih od 65 do 74 let, 11 % bolnikov pa je bilo starih vsaj 75 let. Štiriinšestdeset odstotkov (64 %) bolnikov je imelo primarno MF, 26 % jih je imelo MF po PP in 10 % je imelo MF po esencialni trombocitemiji. Dvainpetdeset odstotkov (52 %) bolnikov je imelo srednje-2 veliko tveganje in 48 % je imelo visokotvegano bolezen. Na izhodišču je bila mediana hemoglobina 10,2 g/dl (razpon 4,5 do 17,4 g/dl). Mediana števila trombocitov je bila $213,5 \times 10^9/l$ (razpon $23,0$ do $1155,0 \times 10^9/l$); 16,3 % bolnikov je imelo število trombocitov $< 100 \times 10^9/l$ in 83,7 % bolnikov je imelo število trombocitov $\geq 100 \times 10^9/l$. Bolniki so imeli mediano dolžine vranice 15 cm (razpon 4 do 40 cm) na izhodišču in mediano prostornine vranice, izmerjene z magnetnoresonančnim slikanjem (MR) ali računalniško tomografijo (CT) 2568,0 ml (razpon od 316 do 8244 ml) na izhodišču. (Mediana običajne prostornine vranice je približno 215 ml).

Primarna končna točka učinkovitosti je bil delež bolnikov, ki so dosegli ≥ 35 -odstotno zmanjšanje prostornine vranice od izhodišča v 24. tednu (konec 6. cikla), izmerjeno z MR ali CT, potrjenim 4 tedne kasneje.

Ključna sekundarna končna točka je bil delež bolnikov z ≥ 50 -odstotnim zmanjšanjem skupne ocene simptomov (TSS, Total Symptom Score) od izhodišča do konca 6. cikla, merjeno z modificiranim dnevnikom za oceno simptomov mielofibroze (MFSAF, Myelofibrosis Symptoms Assessment Form) različica 2.0.

Analize zmanjšanja prostornine vranice so predstavljene v preglednici 3.

Preglednica 3: Odstotek bolnikov, ki so dosegli zmanjšanje prostornine vranice od izhodišča do konca 6. cikla v študiji faze 3, JAKARTA (populacija z namenom zdravljenja (ITT))

Prostornina vranice in velikost vranice ob koncu 6. cikla	Inrebic 400 mg N = 96 n (%)	Placebo N = 96 n (%)
Prostornina vranice		
Število (%) bolnikov z zmanjšano prostornino vranice za 35 % ali več ob koncu 6. cikla	45 (46,9)	1 (1,0)
95-odstotni interval zaupanja	36,9; 56,9	0,0; 3,1
p-vrednost	$p < 0,0001$	
Število (%) bolnikov z zmanjšano prostornino vranice za 35 % ali več ob koncu 6. cikla (spremljanje s slikanjem po 4 tednih)	35 (36,5)	1 (1,0)
95-odstotni interval zaupanja	26,8; 46,1	0,0; 3,1
p-vrednost	$p < 0,0001$	

Večji delež bolnikov v skupini z zdravilom Inrebic 400 mg je dosegel ≥ 35 -odstotno zmanjšanje prostornine vranice od izhodišča, ne glede na prisotnost ali odsotnost mutacije JAK^{V617F}.

Na podlagi Kaplan-Meierjevih ocen je bila mediana trajanja odziva vranice v skupini z zdravilom Inrebic 400 mg 18,2 meseca.

Modificirani MFSAF je vključeval 6 ključnih simptomov, povezanih z MF: nočno znojenje, srbenje, nelagodje v trebuhu, prehitro nasitenje, bolečina pod rebri na levi strani in bolečina v kosteh ali mišicah. Simptomi so bili merjeni na lestvici od 0 (odsotno) do 10 (najslabše, kar si je mogoče predstavljati).

Odstotek bolnikov (95-% interval zaupanja) ≥ 50 -odstotnim zmanjšanjem TSS ob koncu cikla 6 je bil 40,4 % (36/89, 95-% IZ: 30,3 %, 0,6 %) v skupini z zdravilom Inrebic 400 mg in 8,6 % (7/81, 95-% IZ: 2,5 %, 14,8 %) v skupini s placebom.

Študija JAKARTA2: Bolniki z mielofibrozo, ki so se zdravili z ruksolitinibom

Študija JAKARTA2 je bila multicentrična, odprta, enoskupinska študija pri bolnikih, ki so bili predhodno izpostavljeni ruksolitinibu z diagnozo srednje-1 s simptomi, srednje-2 ali visokotvegane primarne mielofibroze, mielofibroze pri pravi policitemiji ali mielofibroze pri esencialni trombocitemiji s povečano vranico in številom trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$. Skupno 97 bolnikov, ki so bili predhodno obsežno zdravljeni (79 % bolnikov je prejelo ≥ 2 predhodni zdravljenji in 13 % jih je prejelo ≥ 4 predhodna zdravljenja), so bili vključeni in so prejeli zdravilo Inrebic 400 mg enkrat na dan z dovoljenim povečanjem odmerka do 600 mg na dan. Petinpetdeset odstotkov (55 %) bolnikov je bilo moških in mediana starosti je bila 67 let (razpon od 38 do 83 let), 46 % bolnikov je bilo starih od 65 do 74 let in 17 % bolnikov je bilo starih vsaj 75 let. Petinpetdeset odstotkov (55 %) bolnikov je imelo primarno MF, 26 % jih je imelo MF po PP in 19 % jih je imelo mielofibrozo pri esencialni trombocitemiji. Šestnajst odstotkov (16 %) bolnikov je imelo srednje-1 veliko tveganje s simptomi, 49 % jih je imelo srednje-2 veliko tveganje in 35 % je imelo visokotvegano bolezen. Na izhodišču je bila mediana hemoglobina 9,8 g/dl (razpon 6,8 do 15,3 g/dl). Mediana števila trombocitov je bila $147,0 \times 10^9/l$ (razpon $48,0$ do $929,0 \times 10^9/l$) ob izhodišču; 34,0 % bolnikov je imelo število trombocitov $< 100 \times 10^9/l$ in 66,0 % bolnikov je imelo število trombocitov $\geq 100 \times 10^9/l$. Bolniki so imeli mediano otipljive dolžine vranice 18 cm (razpon 5 do 36 cm) na izhodišču in mediano prostornine vranice, izmerjene z magnetnoresonančnim slikanjem (MR) ali računalniško tomografijo (CT) 2893,5 ml (razpon od 737 do 7815 ml) na izhodišču.

Mediana trajanja predhodne izpostavljenosti ruksolitinibu je bila 10,7 meseca (razpon od 0,1 do 62,4 meseca). Enainsedemdeset odstotkov (71 %) bolnikov je pred vstopom v študijo prejelo odmerek 30 mg ali 40 mg ruksolitiniba na dan.

Primarna končna točka učinkovitosti je bil delež bolnikov, ki so dosegli ≥ 35 -odstotno zmanjšanje prostornine vranice od izhodišča do konca 6. cikla, izmerjeno z MR ali CT.

Za primarno končno točko je bil odstotek bolnikov (95%-odstotni interval zaupanja), ki so dosegli zmanjšanje prostornine vranice ≥ 35 % ob koncu 6. cikla, izmerjeno z MR ali CT pri odmerku 400 mg, je bil 22,7 % (22/97, 95-% IZ: 14,8 %, 32,3 %).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Inrebic za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje mielofibroze (MF) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Fedratinib v odmerkih od 300 mg do 500 mg enkrat na dan (0,75 do 1,25-kratni priporočeni odmerek 400 mg) povzroči z odmerkom sorazmerno povečanje geometrijske sredine C_{max} fedratiniba in površine pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa (AUC_{tau}). Srednje ravni v stanju dinamičnega ravnovesja so dosežene v 15 dneh dnevnega odmerjanja. Povprečna razmerja kopičenja so podobna pri odraslih bolnikih s primarnim MF, MF po PP ali MF po ET, in sicer od 3- do 4-krat.

Pri odmerku 400 mg enkrat na dan je geometrična sredina (količnik variacije, % CV) fedratiniba $C_{max ss}$ 1804 ng/ml (49 %) in $AUC_{tau,ss}$ 26870 ng.hr/ml (43 %) pri bolnikih z mielofibrozo.

Po odmerjanju 400 mg enkrat na dan se fedratinib hitro absorbira in v 3 urah doseže vrednost $C_{\max}$ v stanju dinamičnega ravnovesja (razpon: od 2 do 4 ure). Na podlagi študije masnega ravnovesja pri ljudeh je ocenjena peroralna absorpcija fedratiniba približno 63–77 %.

Obrok z nizko vsebnostjo maščob in malo kalorijami (skupaj 162 kalorij: 6 % iz maščob, 78 % iz ogljikovih hidratov in 16 % iz beljakovin) ali obrok z veliko vsebnostjo maščob in veliko kalorijami (skupaj 815 kalorij: 52 % iz maščob, 33 % iz ogljikovih hidratov in 15 % iz beljakovin) je povečal AUC_{inf} za do 24 % in $C_{\max}$ za do 14 % enega 500-mg odmerka fedratiniba. Zato se lahko fedratinib jemlje s hrano ali brez nje, saj pri jemanju s hrano niso opazili klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko fedratiniba. Dajanje skupaj z obrokom z visoko vsebnostjo maščob lahko zmanjša pogostnost navzee in bruhanja, zato je priporočljivo, da bolnik fedratinib jemlje skupaj s hrano.

Porazdelitev

Povprečni navidezni volumen porazdelitve fedratiniba v stanju dinamičnega ravnovesja je 1770 l pri bolnikih z mielofibrozo v odmerku 400 mg enkrat na dan, kar kaže na obsežno porazdelitev v tkivih. Vezava fedratiniba na beljakovine v človeški plazmi je približno 95-odstotna, predvsem na α_1 -kislilipoprotein.

Biotransformacija

Fedratinib *in vitro* presnavlja več CYP-jev s prevladujočim deležem CYP3A4 in z manjšim deležem CYP2C19 in FMO.

Fedratinib je bil prevladujoča snov (približno 80 % plazemske radioaktivnosti) v sistemske obtoke po peroralnem dajanju radioaktivno označenega fedratiniba. Nobeden od presnovkov ne prispeva več kot 10 % k celotni s primarno substanco povezani izpostavljenosti v plazmi.

Izločanje

Po enkratnem peroralnem odmerku radioaktivno označenega fedratiniba je izločanje primarno potekalo s presnovo, pri čemer se je približno 77 % radioaktivnosti izločilo z blatom in samo približno 5 % z urinom. Nespremenjena primarna substanca je bila glavna sestavina v *izločkih*, pri čemer je bilo povprečno 23 % odmerka v blatu, približno 3 % odmerka pa v urinu.

Za farmakokinetiko fedratiniba je značilna dvofazna dispozicija z učinkovitim razpolovnim časom 41 ur, končnim razpolovnim časom približno 114 ur in navideznim očistkom (CL/F) (%CV) 13 l/uro (51 %) pri bolnikih z mielofibrozo.

Posebne populacije

Starost, telesna masa, spol in rasa

V populacijski farmakokinetični analizi zbirnih podatkov za 452 bolnikov niso opazili klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko fedratiniba glede na starost (analiza vključuje 170 bolnikov, starih od 65 do 74 let, 54 bolnikov, starih od 75 do 84 let, in 4 bolnike, stare 85 in več let), telesno maso (40 do 135 kg), spol (analiza vključuje 249 moških in 203 žensk) in raso (analiza vključuje 399 belcev, 7 črncev, 44 Azijcev in 2 druga).

Okvara ledvic

Po enkratnem 300-miligramskem odmerku fedratiniba se je AUC_{inf} fedratiniba povečala za 1,5-krat pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (CL_{Cr} 30 ml/min do 59 ml/min po C-G), pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (CL_{Cr} 15 ml/min do 29 ml/min po C-G) pa za 1,9-krat v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic (CL_{Cr} $\geq$ 90 ml/min po C-G).

V populacijski farmakokinetični analizi zbirnih podatkov za 452 bolnikov niso opazili klinično pomembnega učinka blage okvare ledvic (opredeljene kot $60 \leq \text{CL}_{\text{Cr}} < 90$ ml/min) na farmakokinetiko fedratiniba.

Okvara jeter

Varnost in farmakokinetiko enkratnega peroralnega odmerka fedratiniba so ocenili pri preiskovancih z normalnim delovanjem jeter in z blago do zmerno okvaro jeter (razred A, B po Child-Pughu) pri odmerku 300 mg; pri preiskovancih z normalnim delovanjem jeter in s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) pri odmerku 200 mg. Klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko fedratiniba pri preiskovancih z blago, zmerno in hudo okvaro jeter v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem jeter niso opazili (glejte poglavje 4.2).

V populacijski farmakokinetični analizi zbirnih podatkov za 452 bolnikov niso opazili klinično pomembnega učinka blage (opredeljene kot skupni bilirubin $\leq$ ULN in AST $>$ ULN ali skupni bilirubin 1 do 1,5-kratni ULN in kakršno koli povečanje vrednosti AST; $n = 115$) ali zmerne (opredeljeno kot skupni bilirubin $> 1,5$ - do 3-kratni ULN in kakršno koli povečanje vrednosti AST; $n = 17$) okvare jeter na farmakokinetiko fedratiniba.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Fedratinib so ocenili v študijah farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja ter v študiji rakotvornosti. Fedratinib v 6-mesečnem transgenskem mišjem modelu Tg.rasH2 ni bil genotoksičen in ni bil rakotvoren. Predklinične študije so pokazale, da fedratinib v klinično pomembnih odmerkih ne zavira prenosa tiamina v prebavilih ali možganih (glejte poglavji 4.2 in 4.8)

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri miših, podganah in psih, ki so trajale do 9 mesecev, so glavne toksičnosti vključevale hipoplazijo kostnega mozga; hipertrofijo, nekrozo in proliferacijo žolčevoda; limfoidno atrofijo/deplecijo; ledvično tubularno degeneracijo/nekrozo; vnetje prebavil; degeneracijo/nekrozo skeletne in srčne mišice; histocitno infiltracijo pljuč in dokaze imunosupresije, vključno s pljučnico in/ali abscesi. Največja izpostavljenost v plazmi, dosežena v toksikoloških študijah s ponovljenim odmerkom, je bila povezana z znatno toksičnostjo, vključno z umrljivostjo, in je bila nižja od izpostavljenosti v plazmi, ki so jo bolniki prenašali pri največjem priporočenem odmerku 400 mg, kar kaže, da so ljudje manj občutljivi na toksičnost fedratiniba kot predklinične vrste. Klinično pomembne izpostavljenosti pri vrstah, uporabljenih v toksikoloških študijah, niso bile dosežene, zato imajo te študije omejeno vrednost pri pripravi klinično pomembnih podatkov o varnosti fedratiniba.

Plodnost in zgodnji embrionalni razvoj

Fedratinib pri podganjih samcih ali samicah ni vplival na parametre estrusnega cikla, sposobnost parjenja, plodnost, stopnjo brejosti ali reproduktivne parametre. Izpostavljenost (AUC) je bila približno 0,10- do 0,13-krat večja od klinične izpostavljenosti pri priporočenem odmerku 400 mg enkrat na dan. V študiji toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih je fedratinib pri izpostavljenostih, ki so bile podobne klinični izpostavljenosti pri ljudeh, povzročil aspermijo, oligospermijo in degeneracijo seminiferne epitelne pri pasjih samcih (glejte poglavje 4.6).

Razvoj zarodka in ploda

Fedratinib, uporabljen pri brejih podganah v času organogeneze (6. do 17. gestacijski dan), je bil povezan z neželenimi učinki na zarodek in plod, vključno z izgubo po implantaciji, manjšo telesno maso ploda in skeletnimi spremembami. Ti učinki so se pojavili pri podganah pri približno 0,1-kratniku klinične izpostavljenosti pri priporočenem dnevnem odmerku 400 mg/dan pri človeku. Pri kuncih fedratinib ni povzročil razvojne toksičnosti pri največjem preizkušenem odmerku (izpostavljenost, ki je približno 0,08-krat večja od klinične izpostavljenosti pri priporočenem dnevnem odmerku pri človeku).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

silicificirana mikrokristalna celuloza (vsebuje mikrokristalno celulozo (E460) in brezvoden koloidni silicijev dioksid (E551))
natrijev stearilfumarat

Ovojnica kapsule

želatina (E441)
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)

Črnilo za tiskanje

šelak (E904)
titanov dioksid (E171)
propilenglikol (E1520)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v tesno zaprti plastenki za zagotovitev zaščite pred vlago.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varnim polipropilenskim pokrovčkom in s toplotno indukcijo zatesnjenim tesnilom.

Ena plastenka vsebuje 120 trdih kapsul in je zapakirana v kartonski škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material vrnite farmacevtu za varno odstranitev v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/20/1514/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 8. februar 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

INREBIC 100 mg trde kapsule
fedratinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 100 mg fedratiniba v obliki fedratinibijevega diklorida monohidrata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

120 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Vsebuje QR kodo

www.inrebic-eu-pil.com

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v tesno zaprti plastenki za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1514/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

INREBIC

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**PLASTENKA****1. IME ZDRAVILA**

INREBIC 100 mg trde kapsule
fedratinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 100 mg fedratiniba v obliki fedratinibijevega diklorida monohidrata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

120 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v tesno zaprti plastenki za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1514/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA****18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Inrebic 100 mg trde kapsule fedratinib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Inrebic in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Inrebic
3. Kako jemati zdravilo Inrebic
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Inrebic
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Inrebic in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Inrebic

Zdravilo Inrebic vsebuje učinkovino fedratinib. To je zdravilo, znano kot »zaviralci proteinske kinaze«.

Za kaj uporabljamo zdravilo Inrebic

Zdravilo Inrebic se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov s povečano vranico ali s simptomi, povezanimi z mielofibrozo, redko obliko krvnega raka.

Kako deluje zdravilo Inrebic

Povečana vranica je ena od značilnosti mielofibroze. Mielofibroza je bolezen kostnega mozga, pri kateri brazgotinasto tkivo nadomešča kostni mozeg. Nenormalni kostni mozeg ne proizvaja več dovolj normalnih krvnih celic, zato se vranica močno poveča. Z blokiranjem delovanja nekaterih encimov (imenovanih Janusove kinaze) lahko zdravilo Inrebic zmanjša velikost vranice pri bolnikih z mielofibrozo in pri teh bolnikih lajša simptome, kot so zvišana telesna temperatura, nočno znojenje, bolečine v kosteh in izguba telesne mase.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Inrebic

Ne jemljite zdravila Inrebic

- če ste alergični na fedratinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste noseči ali mislite, da bi lahko bili noseči.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred jemanjem teh kapsul in med zdravljenjem se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če imate katerega koli od naslednjih znakov ali simptomov:

stanje, ki prizadene možgane, imenovana encefalopatija, vključno z Wernickejevo encefalopatijo;

- zmedenost, izguba spomina ali težave pri razmišljanju; izguba ravnotežja ali težave s hojo;
 - težave z očmi, kot so naključni premiki oči, dvojni vid, zamegljen vid in izguba vida;
- To so lahko znaki bolezni, ki prizadenejo možgane, imenovane encefalopatija, vključno z Wernickejevo encefalopatijo, ki lahko povzroči smrt.
- Če opazite katerega koli od teh znakov ali simptomov, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Med zdravljenjem obvestite svojega zdravnika ali farmacevta

- če imate občutek hude utrujenosti, zelo kratko sapo, bledico kože ali hitro bitje srca – to so lahko znaki majhnega števila rdečih krvničk;
- če imate nenavadno krvavitev ali podplutbo pod kožo, daljšo od običajne krvavitve po odvzemu krvi, ali krvavitve iz dlesni – to so lahko znaki majhnega števila trombocitov;
- če imate pogoste ali ponavljajoče se okužbe, ki so lahko znak nizkega števila belih krvničk;
- če imate navzeo, bruhanje ali imate drisko;
- če imate ali ste kdaj imeli težave z ledvicami;
- če imate ali ste kdaj imeli težave z jetri;
- če imate ali ste kdaj imeli težave s trebušno slinavko.

Pri drugi podobni vrsti zdravila, ki se uporablja za zdravljenje revmatoidnega artritisa, so opazili naslednje: težave s srcem, krvne strdke in raka. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom pred ali med zdravljenjem, če:

- ste starejši od 65 let. Pri bolnikih, ki so stari 65 let ali več, se lahko poveča tveganje za težave s srcem, vključno s srčnim infarktom, in nekaterih vrst raka;
- imate ali ste imeli težave s srcem;
- imate ali ste imeli raka;
- kadite ali ste v preteklosti kadili;
- ste kdaj imeli krvne strdke v venah nog (globoka venska tromboza) ali pljuč (pljučna embolija);
- se pri vas pojavi nenadna zasoplost ali oteženo dihanje, bolečina v prsih ali zgornjem delu hrbta, otekanje noge ali roke, bolečina ali občutljivost noge ali rdečina ali sprememba barve noge ali roke, ker so to lahko znaki krvnih strdkov v venah;
- opazite kakršne koli nove tvorbe na koži ali spremembe obstoječih tvorb. Zdravnik vam lahko priporoči redne preglede kože, medtem ko jemljete zdravilo Inrebic.

Zdravnik se bo pogovoril z vami o tem, ali je zdravilo Inrebic za vas primerno.

Krvne preiskave

Pred zdravljenjem in med njim vam bodo opravili krvne preiskave za preverjanje ravni vaših krvnih celic (rdečih krvničk, belih krvničk in trombocitov) ter delovanja vaših jeter in trebušne slinavke.

Pred zdravljenjem vam bodo opravili krvne preiskave za preverjanje ravni vitamina B1. Zdravnik vam bo naročil tudi, da med zdravljenjem dnevno jemljite dodatek 100 mg vitamina B1. Zdravnik lahko naroči tudi dodatne krvne preiskave za preverjanje ravni vitamina B1 med zdravljenjem.

Zdravnik bo morda moral na podlagi rezultatov krvnih preiskav prilagoditi odmerek ali zdravljenje prekiniti.

Otroci in mladostniki

Zdravila Inrebic se ne sme uporabljati pri otrocih ali mladostnikih, mlajših od 18 let, saj uporabe tega zdravila v tej starostni skupini niso preiskovali.

Druga zdravila in zdravilo Inrebic

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Inrebic namreč lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil. Tudi nekatera druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Inrebic.

Pri uporabi zdravila Inrebic lahko tveganje za neželene učinke povečajo naslednja:

- ketokonazol, flukonazol (uporabljata se za zdravljenje glivičnih okužb);
- fluvoksamin (uporablja se za zdravljenje depresije);
- ritonavir (uporablja se za zdravljenje okužb s HIV/aidsa).

Učinkovitost zdravila Inrebic lahko zmanjšajo naslednja:

- rifampicin (uporablja se za zdravljenje tuberkuloze in nekaterih drugih okužb);
- fenitoin (uporablja se za zdravljenje epilepsije in nadzorovanje krčev ali konvulzij);
- efavirenz (uporablja se za zdravljenje okužb s HIV/aidsa).

Zdravilo Inrebic lahko vpliva na druga zdravila:

- midazolam (uporablja se kot pomoč pri spanju ali lajšanju tesnobe);
- omeprazol (uporablja se za zdravljenje želodčnih težav);
- metoprolol (uporablja se za zdravljenje angine pectoris ali visokega krvnega tlaka);
- metformin (uporablja se za zniževanje ravni sladkorja v krvi);
- tudi simvastatin, S-mefentoin in dekstrometorfan.

Zdravnik se bo odločil, ali je treba odmerek spremeniti.

Zdravniku morate povedati tudi, če ste imeli pred kratkim operacijo ali če boste imeli operacijo ali postopek, saj lahko zdravilo Inrebic medsebojno deluje z nekaterimi pomirjevali.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Med nosečnostjo ne jemljite zdravila Inrebic. Če lahko zanosite, morate med jemanjem teh kapsul uporabljati učinkovito kontracepcijo in preprečiti zanositev vsaj en mesec po zadnjem odmerku.

Med jemanjem zdravila Inrebic in vsaj en mesec po zadnjem odmerku zdravila ne smete dojit, saj ni znano, ali to zdravilo prehaja v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če se pojavi omotica, ne vozite ali upravljajte strojev, dokler ti neželeni učinki ne izzvenijo.

Zdravilo Inrebic vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Inrebic

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je 400 mg (štiri 100 mg kapsule) peroralno enkrat na dan.

Pred jemanjem tega zdravila in med tem vam bodo opravili krvne preiskave, da bi spremljali vaš napredek. Zdravnik vam bo naročil tudi, da med zdravljenjem dnevno jemljite dodatek 100 mg vitamina B1 (glejte poglavje 2 "Krvne preiskave").

Če se med jemanjem zdravila Inrebic pojavijo določeni neželeni učinki (glejte poglavje 4), lahko zdravnik odmerek zmanjša ali prekine zdravljenje.

Jemanje teh kapsul

- kapsule pogoltnite cele, po možnosti z vodo;
- kapsul ne odpirajte, drobite ali žvečite;
- kapsule lahko jemljete s hrano ali brez nje, vendar jih je priporočljivo vzeti s hrano, da preprečite občutek slabosti ali bruhanje.

Zdravilo Inrebic morate jemati tako dolgo, kot vam naroči zdravnik. To je dolgoročno zdravljenje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Inrebic, kot bi smeli

Če pomotoma vzamete preveč kapsul zdravila Inrebic ali večji odmerek, kot bi smeli, se takoj obrnite na svojega zdravnika ali farmacevta.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Inrebic

Če izpustite odmerek ali bruhate po zaužitju kapsule, preskočite izpuščen odmerek in naslednji načrtovani odmerek vzemite naslednji dan ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste kapsulo pozabili vzeti ali ste jo izbruhali.

Če ste prenehali jemati zdravilo Inrebic

Ne prenehajte jemati zdravila Inrebic, razen če vam to naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite katerega koli od naslednjih simptomov, ki je lahko znak resnega stanja, ki prizadene možgane, imenovanega encefalopatija (vključno z Wernickejevo encefalopatijo), takoj obvestite svojega zdravnika:

- zmedenost, izguba spomina ali težave z razmišljanjem;
- izguba ravnotežja ali težave s hojo;
- težave z očmi, kot so dvojni ali zamegljeni vid, izguba vida ali nehoteni očesni gibi.

Če opazite kateri koli drugi neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Ti lahko vključujejo:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- nizke ravni rdečih krvničk, ki lahko povzročijo utrujenost, zasoplost, blede kožo ali hiter srčni utrip (*anemija*);
- zmanjšanje števila trombocitov, zaradi česar lahko pride do krvavitev ali se vam pojavijo modrice (*trombocitopenija*);
- zmanjšanje števila belih krvnih celic (*nevtropenija*), ki jo občasno spremlja povišana telesna temperatura. Nizka raven belih krvničk lahko zmanjša vašo zmožnost bojevanja proti okužbam;
- siljenje na bruhanje (*navzea*) ali bruhanje;
- diareja;
- zaprtje;
- krvavitev;
- okužba sečil;
- glavobol;
- mišični krči;

- utrujenost ali šibkost (*astenija*);
- spremembe v rezultatih krvnih preiskav (*povečana vrednost alanin aminotransferaze, povečana vrednost aspartat aminotransferaze, povečane vrednosti kreatinina v krvi, zvišanje ravni amilaze in lipaze*). To so lahko znaki težav z jetri, ledvicami ali trebušno slinavko.

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- omotica;
- zvišanje krvnega tlaka (*hipertenzija*);
- prebavne motnje (*dispepsija*);
- bolečine v kosteh;
- bolečine v udih, rokah ali stopalih (*bolečina v okončinah*);
- povečanje telesne mase;
- bolečina pri uriniranju.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Inrebic

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in plastenki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v tesno zaprti plastenki za zagotovitev zaščite pred vlago.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjne odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje Inrebic

- Učinkovina je fedratinib. Ena trda kapsula vsebuje 100 mg fedratiniba v obliki fedratinibijevega diklorida monohidrata.
- Druge sestavine zdravila so:
 - Vsebina kapsule je silicificirana mikrokristalna celuloza (vsebuje mikrokristalno celulozo (E460) in brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)) ter natrijev stearilfumarat (glejte poglavje 2, »Zdravilo Inrebic vsebuje natrij«).
 - Ovojnica kapsule vsebuje želatino (E441), titanov dioksid (E171) in rdeči železovi oksid (E172).
 - Belo črnilo za tiskanje vsebuje šelak (E904), titanov dioksid (E171) in propilenglikol (E1520).

Izgled zdravila Inrebic in vsebina pakiranja

- Zdravilo Inrebic so rdeče-rjave kapsule velikosti 21,4–22,0 mm, z odtisom »FEDR« na pokrovčku in »100 mg« na telesu z belim črnilom.
- Kapsule so pakirane v plastenko iz polietilena visoke gostote (HDPE) s tesnilom in z za otroke varnim polipropilenskim pokrovčkom. Ena plastenka vsebuje 120 kapsul in je zapakirana v kartonsko škatlo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila: <https://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo tudi, če s pametnim telefonom na zunanji ovojnini skenirate kodo QR. Iste informacije so na voljo na spletni strani: www.inrebic-eu-pil.com.