

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Inrebic 100 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje fedratinibi dihydrochloridum monohydricum v množství ekvivalentním fedratinibum 100 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Přípravek Inrebic jsou červenohnědé neprůhledné tobolky o rozměru 21,4–22,0 mm (velikost 0), na víčku je bílým inkoustem vytištěno „FEDR“ a na těle „100 mg“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Inrebic je indikován k léčbě splenomegalie nebo příznaků souvisejících s onemocněním u dospělých pacientů s primární myelofibrózou, s myelofibrózou po polycytemii vera nebo s myelofibrózou po esenciální trombocytemií, kteří dosud nebyli léčeni inhibitory Janusovy kinázy (JAK) nebo byli léčeni ruxolitinibem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Inrebic má být zahájena a kontrolována lékařem, který má zkušenosti s použitím protinádorových léčivých přípravků.

Dávkování

Pacienti, kteří jsou léčeni ruxolitinibem před zahájením léčby přípravkem Inrebic, musí snížit dávku ruxolitinibu a vysadit ruxolitinib podle informací pro předepisování ruxolitinibu.

Před zahájením léčby přípravkem Inrebic, pravidelně během léčby a podle klinické potřeby je třeba provést vstupní a následná vyšetření hladiny thiaminu (vitamin B1), kompletního krevního obrazu, jaterních testů, amylázy/lipázy, dusíku močoviny v krvi (BUN) a kreatininu. Léčba přípravkem Inrebic nemá být zahájena u pacientů s nedostatkem thiaminu, dokud nedojde k úpravě hladin thiaminu (viz bod 4.4). Zahájení léčby přípravkem Inrebic se nedoporučuje u pacientů s výchozím počtem krevních destiček pod $50 \times 10^9/l$ a ANC $< 1,0 \times 10^9/l$.

Doporučuje se používat profylakticky antiemetika v souladu s místní praxí po dobu prvních 8 týdnů léčby a pokračovat v léčbě podle klinické potřeby (viz bod 4.4). Podávání přípravku Inrebic s jídlem s vysokým obsahem tuku může snížit výskyt nauzey a zvracení.

Doporučená dávka přípravku Inrebic je 400 mg jednou denně.

Léčba může pokračovat tak dlouho, dokud z ní pacienti budou mít klinický přínos. U hematologické a nehematologické toxicity je třeba zvážit úpravu dávky (tabulka 1). Přípravek Inrebic má být vysazen u pacientů, kteří nejsou schopni tolerovat dávku 200 mg denně.

Pokud dojde k vynechání dávky, následující den se má užít další plánovaná dávka. Tobolky navíc se nesmí užívat jako náhrada za vynechanou dávku.

Úprava dávky

Úpravy dávky z důvodu hematologické toxicity, nehematologické toxicity a léčby Wernickeho encefalopatie (WE) jsou uvedeny v tabulce 1.

Úprava hladiny thiaminu související s dávkou

Před zahájením léčby a v jejím průběhu má být hladina thiaminu doplněna, pokud je nízká. Během léčby má být hladina thiaminu pravidelně hodnocena (např. jednou měsíčně po dobu prvních 3 měsíců a poté každé 3 měsíce) a podle klinické potřeby (viz bod 4.4).

Úpravy dávky při souběžném užívání silných inhibitorů CYP3A4

Pokud se nelze vyhnout souběžnému podávání silných inhibitorů CYP3A4, dávka přípravku Inrebic má být snížena na 200 mg. Pacienti mají být pečlivě sledováni (např. alespoň jednou týdně) z hlediska bezpečnosti (viz body 4.4 a 4.5).

V případech, kdy je souběžné podávání se silným inhibitorem CYP3A4 přerušeno, je třeba dávku přípravku Inrebic zvýšit na 300 mg jednou denně během prvních dvou týdnů po vysazení inhibitoru CYP3A4 a poté na 400 mg jednou denně podle snášenlivosti. Další úpravy dávky mají být prováděny podle potřeby na základě sledování bezpečnosti a účinnosti související s léčbou přípravkem Inrebic.

Opětovné zvýšení dávky

Pokud je nežádoucí účinek způsobený přípravkem Inrebic, který vedl ke snížení dávky, kontrolován účinným způsobem a toxicita je vyřešena po dobu nejméně 28 dnů, může být úroveň dávky znovu zvýšena na o jednu úroveň dávky vyšší za měsíc až na původní úroveň dávky. Opětovné zvýšení dávky se nedoporučuje, pokud bylo snížení dávky způsobeno nehematologickou toxicitou stupně 4, zvýšením alaninaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) nebo celkového bilirubinu odpovídajícím \geq stupni 3 nebo opakovaným výskytem hematologické toxicity stupně 4.

Tabulka 1: Snížení dávky z důvodu hematologické, nehematologické toxicity při léčbě a léčby Wernickeho encefalopatie

Hematologická toxicita	Snížení dávky
Trombocytopenie 3. stupně s aktivním krvácením (počet destiček $< 50 \times 10^9/l$) nebo trombocytopenie 4. stupně (počet destiček $< 25 \times 10^9/l$)	Přerušete podávání dávky přípravku Inrebic, dokud nedojde ke zlepšení na \leq stupeň 2 (počet krevních destiček $< 75 \times 10^9/l$) nebo na výchozí hodnotu. Zahajte znovu dávkou o 100 mg denně nižší než byla poslední podaná dávka.
Neutropenie 4. stupně (absolutní počet neutrofilů [ANC] $< 0,5 \times 10^9/l$)	Přerušete podávání dávky přípravku Inrebic, dokud nedojde ke zlepšení na \leq stupeň 2 (ANC $< 1,5 \times 10^9/l$) nebo na výchozí hodnotu. Zahajte znovu dávkou o 100 mg denně nižší než byla poslední podaná dávka. Granulocytární růstové faktory mohou být použity dle uvážení lékaře (viz body 4.4 a 4.5).

Anémie 3. stupně a vyššího, indikovaná transfuze (hladina hemoglobinu < 8,0 g/dl)	Přerušete podávání dávky přípravku Inrebic, dokud nedojde ke zlepšení na ≤ stupeň 2 (hladina hemoglobinu < 10,0 g/dl) nebo na výchozí hodnotu. Zahajte znovu dávkou o 100 mg denně nižší než byla poslední podaná dávka.
Opakování hematologické toxicity 4. stupně	Ukončení léčby přípravkem Inrebic dle uvážení lékaře.
Nehematologická toxicita	Snížení dávky
Nauzea, zvracení nebo průjem ≥ 3. stupni, které nereagují na podpůrná opatření během 48 hodin	Přerušete podávání dávky přípravku Inrebic, dokud nedojde ke zlepšení na ≤ stupeň 1 nebo na výchozí úroveň. Zahajte znovu dávkou o 100 mg denně nižší než byla poslední podaná dávka.
ALT/AST ≥ stupni 3 (> 5,0 až 20,0 x horní hranice normy [ULN]) nebo bilirubin (> 3,0 až 10,0 ULN)	Přerušete podávání dávky přípravku Inrebic až ke zlepšení na ≤ stupeň 1 (AST/ALT (> ULN - 3,0 x ULN) nebo bilirubin (> ULN - 1,5 x ULN)) nebo na výchozí hodnotu. Zahajte znovu dávkou o 100 mg denně nižší než byla poslední podaná dávka. Sledujte ALT, AST a bilirubin (celkový a přímý) každé 2 týdny po dobu nejméně 3 měsíců po snížení dávky. Pokud se znovu objeví zvýšení stupně 3 nebo vyššího, přerušete léčbu přípravkem Inrebic.
amyláza/lipáza ≥ 3. stupeň (> 2,0 až 5,0 x ULN)	Přerušete podávání dávky přípravku Inrebic, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň 1 (> ULN - 1,5 x ULN) nebo na výchozí hodnotu. Zahajte znovu dávkou o 100 mg denně nižší než byla poslední podaná dávka. Sledujte amylázu/lipázu každé 2 týdny po dobu nejméně 3 měsíců po snížení dávky. Pokud se znovu objeví zvýšení stupně 3 nebo vyššího, přerušete léčbu přípravkem Inrebic.
Jiné nehematologické toxicity ≥ 3. stupni	Přerušete podávání dávky přípravku Inrebic, dokud nedojde ke zlepšení na ≤ stupeň 1 nebo na výchozí úroveň. Zahajte znovu dávkou o 100 mg denně nižší než byla poslední podaná dávka.

Zvládání hladin thiaminů a Wernickeho encefalopatie (WE)	Snížení dávky
Pro hladiny thiaminu < normální rozmezí (74 až 222 nmol/l)*, ale \geq 30 nmol/l bez známek nebo příznaků WE	Přerušete léčbu přípravkem Inrebic. Podávejte 100 mg perorálního thiaminu denně, dokud se hladiny thiaminu neobnoví do normálního rozmezí*. Pokud jsou hladiny thiaminu v normálním rozmezí, zvažte opětovné zahájení léčby přípravkem Inrebic*.
Pro hladiny thiaminu < 30 nmol/l bez známek nebo příznaků WE	Přerušete léčbu přípravkem Inrebic. Zahajte léčbu parenterálním podáváním thiaminu v terapeutických dávkách, dokud se hladiny thiaminu nevrátí do normálního rozmezí*. Pokud jsou hladiny thiaminu v normálním rozmezí, zvažte opětovné zahájení léčby přípravkem Inrebic*.
Pro známky nebo příznaky WE bez ohledu na hladinu thiaminu	Přerušete léčbu přípravkem Inrebic a okamžitě podejte parenterální thiamin v terapeutických dávkách.

*normální rozmezí hladin thiaminu se může lišit v závislosti na metodách používaných laboratoří.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu [CLcr] 15 ml/min až 29 ml/min podle Cockcrofta-Gaulta [C-G]) má být dávka snížena na 200 mg. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin (C-G) se nedoporučuje upravovat počáteční dávku (CLcr 30 ml/min až 89 ml/min). Vzhledem k možnému zvýšení expozice mohou pacienti s preexistujícím středně závažným poškozením ledvin vyžadovat alespoň týdenní monitorování bezpečnosti a v případě potřeby úpravu dávky na základě nežádoucích účinků.

Porucha funkce jater

Farmakokinetika přípravku Inrebic nebyla hodnocena u pacientů se závažnou poruchou funkce jater. Přípravek Inrebic se nemá používat u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (Childovo-Pughovo skóre C nebo celkový bilirubin > 3násobek ULN a jakékoli zvýšení AST). U pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce jater není nutná žádná úprava počáteční dávky.

Starší pacienti

U starších pacientů (ve věku > 65 let) není nutná žádná další úprava dávkování.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Inrebic u dětí a dospívajících ve věku od 0 do 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Inrebic je určen k perorálnímu podání.

Tobolky se nesmí otvírat, lámat ani žvýkat. Polykají se celé, pokud možno zapíjejí vodou, a mohou se užívat s jídlem nebo bez jídla. Podávání s jídlem s vysokým obsahem tuku může snížit výskyt nauzey a zvracení, proto se doporučuje užívat tobolky s jídlem.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těhotenství (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Encefalopatie, včetně Wernickeho encefalopatie

U pacientů užívajících Inrebic byly hlášeny případy závažné a fatální encefalopatie, včetně Wernickeho encefalopatie. Wernickeho encefalopatie je neurologický akutní stav způsobený nedostatkem thiaminu (vitamín B1). Znamky a příznaky Wernickeho encefalopatie mohou zahrnovat ataxii, změny duševního stavu a oftalmoplegii (např. nystagmus, diplopie). Jakákoli změna duševního stavu, zmatenost nebo porucha paměti má vést k zaměření pozornosti na možnou encefalopatii, včetně Wernickeho, a má vést k úplnému vyšetření včetně neurologického vyšetření, hodnocení hladiny thiaminu a zobrazovacích metod (viz body 4.2 a 4.8).

Hladina thiaminu a nutriční stav u pacientů mají být vyšetřeny před zahájením léčby přípravkem Inrebic, pravidelně během léčby (např. jednou měsíčně po dobu prvních 3 měsíců a poté každé 3 měsíce) a podle klinické potřeby. U pacientů s nedostatkem thiaminu nemá být zahájena léčba přípravkem Inrebic. Před zahájením léčby a v jejím průběhu má být hladina thiaminu doplněna, pokud je nízká. Při podezření na encefalopatii má být léčba přípravkem Inrebic okamžitě přerušena a má být zahájena parenterální léčba thiaminem, přičemž mají být zhodnoceny všechny možné příčiny. Pacienty je třeba sledovat, dokud příznaky nevyzmizí nebo se nezlepší a hladina thiaminu se nenormalizuje (viz body 4.2 a 4.8).

Anémie, trombocytopenie a neutropenie

Léčba přípravkem Inrebic může způsobit anemii, trombocytopenii a neutropenii. Kompletní krevní obraz má být zjištěn na počátku léčby, pravidelně během léčby a podle klinické potřeby (viz body 4.2 a 4.8). Přípravek Inrebic nebyl studován u pacientů s výchozím počtem trombocytů $< 50 \times 10^9/l$ a ANC $< 1,0 \times 10^9/l$.

Anémie

Anémie se obvykle vyskytuje během prvních 3 měsíců léčby. U pacientů s hladinou hemoglobinu pod 10,0 g/dl na začátku léčby je vyšší pravděpodobnost vzniku anémie 3. nebo vyššího stupně během léčby a mají být pečlivě sledováni (např. jednou týdně první měsíc, dokud se hladiny hemoglobinu nezlepší). U pacientů, u kterých se rozvinula anémie, může být nutné provést krevní transfuze. Je třeba zvážit snížení dávky u pacientů, u kterých se rozvine anémie, zejména u těch, kteří se stali závislími na transfuzi červených krvinek (viz body 4.2 a 4.8).

Trombocytopenie

K trombocytopenii obvykle dochází během prvních 3 měsíců léčby. U pacientů s nízkým počtem krevních destiček ($< 100 \times 10^9/l$) na začátku léčby je pravděpodobnější, že se u nich během léčby rozvine trombocytopenie 3. nebo vyššího stupně, a mají být pečlivě sledováni (např. jednou týdně první měsíc, dokud se hladiny krevních destiček nezlepší) (viz body 4.2 a 4.8). Trombocytopenie je obecně reverzibilní a je obvykle léčena podpůrnou léčbou, jako jsou přerušování podávání dávek, snížení dávky a/nebo transfuze krevních destiček, pokud je to nutné. Pacienti mají být upozorněni na zvýšené riziko krvácení spojeného s trombocytopenií.

Neutropenie

Neutropenie byla obecně reverzibilní a byla zvládnuta dočasným vysazením přípravku Inrebic (viz body 4.2 a 4.8).

Gastrointestinální příhody

Nauzea, zvracení a průjem patří mezi nejčastější nežádoucí účinky u pacientů léčených přípravkem Inrebic. Většina nežádoucích účinků je 1. nebo 2. stupně a obvykle k nim dochází během prvních 2 týdnů léčby. Je třeba zvážit poskytnutí vhodné profylaktické antiemetické terapie (např. antagonisté receptoru 5-HT₃) během léčby přípravkem Inrebic. Při prvním nástupu příznaků je třeba neprodleně léčit průjmy léky proti průjmu. V případech nauzey, zvracení a průjmu 3. nebo vyššího stupně, které

nerespondují na podpůrná opatření během 48 hodin, má být dávka přípravku Inrebic přerušena až do zlepšení na 1. nebo nižší stupeň / výchozí úroveň. Léčba má být znovu zahájena dávkou o 100 mg denně nižší než byla poslední podaná dávka. Hladina thiaminu má být monitorována a doplněna podle potřeby (viz body 4.2 a 4.8).

Jaterní toxicita

Při léčbě přípravkem Inrebic bylo hlášeno zvýšení ALT a AST a jeden případ jaterního selhání. U pacientů má být na začátku léčby, alespoň jednou měsíčně během prvních 3 měsíců léčby, pravidelně během léčby a podle klinické potřeby sledována funkce jater. Po pozorované toxicitě mají být pacienti sledováni nejméně každé 2 týdny až do návratu k výchozímu stavu. Zvýšení ALT a AST bylo obecně reverzibilní s úpravami dávky nebo s trvalým přerušením léčby (viz body 4.2 a 4.8).

Zvýšená amyláza/lipáza

Při léčbě přípravkem Inrebic bylo hlášeno zvýšení amylázy a/nebo lipázy a byl hlášen jeden případ pankreatitidy. U pacientů mají být sledovány hodnoty amylázy a lipázy na počátku léčby, nejméně jednou měsíčně po dobu prvních 3 měsíců, pravidelně během léčby a podle klinické potřeby. Po pozorované toxicitě mají být pacienti sledováni nejméně každé 2 týdny až do návratu k výchozímu stavu. Pro hodnotu amylázy a/nebo lipázy stupně 3 nebo vyššího se doporučuje úprava dávky (viz body 4.2 a 4.8).

Zvýšený kreatinin

Při léčbě přípravkem Inrebic bylo hlášeno zvýšení hladiny kreatininu (viz bod 4.8). U pacientů mají být sledovány hladiny kreatininu na počátku léčby, nejméně jednou měsíčně po dobu prvních 3 měsíců, pravidelně během léčby a podle klinické potřeby. Při závažné poruše ledvin (CLcr 15 ml/min až 29 ml/min podle C-G) se doporučuje úprava dávky (viz bod 4.2).

Interakce

Souběžné podávání přípravku Inrebic se silnými inhibitory CYP3A4 zvyšuje expozici přípravku Inrebic. Zvýšená expozice přípravku Inrebic může zvýšit riziko nežádoucích účinků. Namísto silných inhibitorů CYP3A4 je třeba zvážit alternativní terapie, které silně neinhibují aktivitu CYP3A4. Pokud nelze silné inhibitory CYP3A4 nahradit, má být dávka Inrebic snížena při podávání se silnými inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, ritonavir). Pacienti mají být pečlivě sledováni (např. alespoň jednou týdně) z hlediska bezpečnosti. Dlouhodobé souběžné podávání středně silného inhibitoru CYP3A4 může vyžadovat pečlivé sledování bezpečnosti a v případě potřeby úpravy dávek na základě nežádoucích účinků (viz body 4.2 a 4.5).

Látky, které současně inhibují CYP3A4 a CYP2C19 (např. flukonazol, fluvoxamin) nebo kombinace inhibitorů CYP3A4 a CYP2C19, mohou zvyšovat expozici přípravku Inrebic. Proto mohou pacienti užívající souběžně duální inhibitory CYP3A4 a CYP2C19 vyžadovat intenzivnější sledování bezpečnosti a v případě potřeby úpravu dávky přípravku Inrebic na základě nežádoucích účinků (viz body 4.2 a 4.5).

Látky, které silně nebo středně silně indukují CYP3A4 (např. fenytoin, rifampicin, efavirenz) mohou snižovat expozici přípravku Inrebic a je třeba se jim vyhnout u pacientů léčených přípravkem Inrebic (viz bod 4.5).

Pokud má být přípravek Inrebic podáván spolu se substrátem CYP3A4 (např. midazolam, simvastatin), CYP2C19 (např. omeprazol, S-mefenytoin) nebo CYP2D6 (např. metoprolol, dextrometorfan), je třeba provést úpravy dávkování současně podávaných léků podle potřeby a pečlivě sledovat bezpečnost (viz bod 4.5).

Pokud má být Inrebic podáván souběžně s látkami, které se vylučují ledvinami cestou přenašeče organických kationtů (OCT)² a přenašeče pro mnohočetný odtok léků a toxinů (MATE)^{1/2-K} (např. metformin), je nutná opatrnost a dávkování má být upraveno podle potřeby (viz bod 4.5).

Souběžné užívání hematopoetických růstových faktorů s přípravkem Inrebic nebylo studováno. Bezpečnost a účinnost takového současného podávání nejsou známy (viz body 4.5 a 4.2).

Závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE)

V rozsáhlé randomizované aktivně kontrolované studii s tofacitinibem (jiným inhibitorem JAK) u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších s alespoň jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem byla u tofacitinibu ve srovnání s inhibitory TNF pozorována vyšší míra výskytu závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE), definovaných jako úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu (MI) a nefatální cévní mozková příhoda.

U pacientů užívajících Inrebic byly hlášeny MACE. Před zahájením léčby přípravkem Inrebic nebo před jejím pokračováním je třeba zvážit přínosy a rizika pro konkrétního pacienta, zejména u pacientů ve věku 65 let a starších, u pacientů, kteří jsou nebo byli dlouhodobými kuřáky, a u pacientů s anamnézou aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění nebo jiných kardiovaskulárních rizikových faktorů.

Tromboembolismus

V rozsáhlé randomizované aktivně kontrolované studii s tofacitinibem (jiným inhibitorem JAK) u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších s alespoň jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem byla u tofacitinibu ve srovnání s inhibitory TNF pozorována vyšší míra výskytu žilních tromboembolických příhod (VTE) včetně hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE), a to v závislosti na dávce.

U pacientů užívajících Inrebic byly hlášeny hluboká žilní trombóza (DVT) a plicní embolie (PE). Před zahájením léčby přípravkem Inrebic nebo před jejím pokračováním je třeba zvážit přínosy a rizika pro konkrétního pacienta, zejména u pacientů s kardiovaskulárními rizikovými faktory (viz také bod 4.4 „Závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE)“).

U pacientů se známými rizikovými faktory VTE jinými než kardiovaskulární rizikové faktory nebo rizikové faktory související s malignitou je třeba přípravek Inrebic používat s opatrností. Mezi rizikové faktory VTE jiné než kardiovaskulární nebo související s malignitou patří předchozí VTE, podstoupení velkého chirurgického zákroku, imobilizace, užívání kombinované hormonální antikoncepce nebo hormonální substituční terapie a vrozené poruchy koagulace.

Během léčby přípravkem Inrebic mají být pacienti pravidelně vyšetřováni, aby bylo možné přehodnocovat změny rizika VTE.

Pacienty se známkami a příznaky VTE neprodleně vyšetřete a u pacientů s podezřením na VTE podávání přípravku Inrebic bez ohledu na dávku přerušte.

Sekundární malignity

V rozsáhlé randomizované aktivně kontrolované studii s tofacitinibem (jiným inhibitorem JAK) u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších s alespoň jedním dalším kardiovaskulárním rizikovým faktorem byla u tofacitinibu ve srovnání s inhibitory TNF pozorována vyšší míra výskytu malignit, především karcinomu plic, lymfomu a nemelanomových nádorových onemocnění kůže (NMSC).

U pacientů užívajících inhibitory JAK včetně přípravku Inrebic byly hlášeny lymfomy a jiné malignity. Před zahájením léčby přípravkem Inrebic nebo před jejím pokračováním je třeba zvážit

přínosy a rizika pro konkrétního pacienta, zejména u pacientů ve věku 65 let a starších a u pacientů, kteří jsou nebo byli dlouhodobými kuřáky.

Zvláštní populace

Starší osoby

Zkušenosti ve věkové skupině 75 let a starší jsou omezené. V klinických studiích bylo u 13,8 % (28/203) pacientů léčených přípravkem Inrebic 75 let a u starších pacientů se vyskytly závažné nežádoucí účinky a nežádoucí účinky vedoucí k ukončení léčby častěji.

Pomocné látky

Tobolky přípravku Inrebic obsahují méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že jsou v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky ostatních léčivých přípravků na fedratinib

Fedratinib je metabolizován mnohočetnými enzymy CYP *in vitro* s převažujícím přispěním CYP3A4 a s menším přispěním CYP2C19 a monoxygenázami obsahujícími flavin (FMO).

Silné a středně silné inhibitory CYP3A4

Souběžné podávání ketokonazolu (silný inhibitor CYP3A4: 200 mg dvakrát denně) s jednorázovou dávkou fedratinibu (300 mg) zvýšilo plochu fedratinibu pod křivkou plazmatické koncentrace v čase od nuly do nekonečna (AUC_{inf}) přibližně 3krát (viz bod 4.2).

Na základě fyziologicky založených farmakokinetických simulací (physiologically based pharmacokinetic, PBPK) se předpokládá, že souběžné podávání středně silných inhibitorů CYP3A4, erytromycinu (500 mg třikrát denně) nebo diltiazemu (120 mg dvakrát denně), s podáváním fedratinibu 400 mg jednou denně, zvýší AUC fedratinibu v ustáleném stavu 1,1násobně. Při dlouhodobém podávání středně silného CYP3A4 inhibitoru nelze vyloučit nežádoucí účinky.

Souběžná inhibice CYP3A4 a CYP2C19

Souběžné podávání flukonazolu (duální inhibitor CYP3A4 a CYP2C19, 200 mg jednou denně) s jednotlivou dávkou fedratinibu (100 mg) zvýšilo AUC_{inf} fedratinibu 1,7násobně.

Na základě simulací PBPK se předpokládá, že současné podávání flukonazolu (200 mg jednou denně) s fedratinibem 400 mg jednou denně zvýší AUC fedratinibu v ustáleném stavu 1,5násobně.

Vzhledem k možnému zvýšení expozice fedratinibu mohou pacienti užívající souběžně duální inhibitory CYP3A4 a CYP2C19 vyžadovat intenzivnější sledování bezpečnosti a v případě potřeby úpravu dávky přípravku Inrebic na základě nežádoucích účinků (viz bod 4.2).

Silné a středně silné induktory CYP3A4

Souběžné podávání s rifampicinem (silný induktor CYP3A4: 600 mg jednou denně) nebo efavirenzem (středně silný induktor CYP3A4: 600 mg jednou denně) s jednorázovou dávkou fedratinibu (500 mg) vedl ke snížení AUC_{inf} fedratinibu o přibližně 80 % resp. 50 %.

Inhibitory protonové pumpy

Souběžné podávání pantoprazolu (inhibitor protonové pumpy: 40 mg denně) s jednorázovou dávkou fedratinibu (500 mg) zvýšilo AUC_{inf} fedratinibu v klinicky nevýznamném rozsahu (o 1,15násobek).

Proto se neočekává, že by zvýšení žaludečního pH mělo klinicky významný dopad na expozici fedratinibu a při současném podávání fedratinibu s léky, které zvyšují žaludeční pH, není nutná úprava dávkování.

Účinky fedratinibu na ostatní léčivé přípravky

Účinky na enzymy: substráty CYP3A4, CYP2C19 nebo CYP2D6

Souběžné podávání fedratinibu se substrátem CYP3A4, midazolamem (2 mg), substrátem CYP2C19, omeprazolem (20 mg) a substrátem CYP2D6, metoprololem (100 mg), zvyšuje koncentrace midazolamu, omeprazolu a metoprololu AUC_{inf} o 3,8násobek; 2,8násobek; resp. 1,8násobek a maximální koncentrace (C_{max}) o 1,8násobek; 1,1násobek; resp. 1,6násobek. Proto mají být podle potřeby prováděny úpravy dávky léčivých přípravků, které jsou substráty CYP3A4, CYP2C19 nebo CYP2D6, a to za pečlivého sledování bezpečnosti a účinnosti.

Účinky na přenašeče

Ve studiích *in vitro* fedratinib inhibuje P-glykoprotein (P gp), protein rezistence rakoviny prsu (BCRP), MATE1, MATE2-K, polypeptidy přenašející organické anionty (OATP)1B1, OATP1B3 a OCT2. Souběžné podání jednorázové dávky fedratinibu (600 mg) s jednorázovou dávkou digoxinu (substrát P-gp: 0,25 mg), rosuvastatinu (substrát OATP1B1/1B3 a BCRP: 10 mg) a metforminu (substrát OCT2 a MATE1/2-K: 1 000 mg) nemělo klinicky významný vliv na AUC_{inf} digoxinu, rosuvastatinu ani metforminu. Renální clearance metforminu byla v přítomnosti fedratinibu snížena o 36 %. Zdá se, že farmakodynamický účinek metforminu na snížení hladiny glukózy je v přítomnosti fedratinibu snížený, přičemž AUC_{0-3h} glukózy je o 17 % vyšší. Opatrnost je třeba a dávkování má být upraveno podle potřeby u látek, které se vylučují ledvinami cestou OCT2 a MATE1/2-K.

Hematopoetické růstové faktory

Souběžné užívání hematopoetických růstových faktorů s přípravkem Inrebic nebylo studováno. Není známo, zda inhibice JAK fedratinibem snižuje účinnost hematopoetických růstových faktorů nebo zda hematopoetické růstové faktory ovlivňují účinnost fedratinibu (viz body 4.2 a 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u žen

Ženy v reprodukčním věku mají být informovány, že během léčby přípravkem Inrebic nemají otěhotnět a mají používat účinnou antikoncepci během léčby přípravkem Inrebic a po dobu nejméně 1 měsíce po poslední dávce.

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o podávání přípravku Inrebic těhotným ženám. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3); expozice v těchto studiích byla nižší než expozice u lidí při doporučené dávce. Na základě mechanismu účinku může přípravek Inrebic způsobit poškození plodu. Inrebic patří do skupiny léků, inhibitorů JAK, u kterých bylo prokázáno u březích potkanů a králíků, že způsobují embryofetální mortalitu a teratogenitu při klinicky relevantních expozicích. Přípravek Inrebic je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3). Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně ještě 1 měsíc po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Pokud se přípravek Inrebic užívá během těhotenství nebo pokud během užívání přípravku Inrebic pacientka otěhotní, je nutno pacientku poučit o potenciálním riziku pro plod.

Kojení

Není známo, zda se fedratinib/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit.

Ženy nemají kojit během léčby přípravkem Inrebic a nejméně 1 měsíc po poslední dávce přípravku Inrebic.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku přípravku fedratinib na lidskou fertilitu. Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích na fertilitu u zvířat při klinicky relevantních hladinách expozice (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Inrebic má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti, kteří po užití přípravku Inrebic pocítují závrať, nemají řídit ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Celkové bezpečnostní informace o přípravku Inrebic byly hodnoceny u 608 pacientů, kteří dostávali kontinuální dávky přípravku Inrebic v klinických studiích fáze 1, 2 a 3.

Primární nebo sekundární myelofibróza (JAKARTA, JAKARTA2, ARD11936)

V klinických studiích u pacientů s primární myelofibrózou (MF), myelofibrózou po polycytémii vera (post-PV MF) nebo myelofibrózou po esenciální trombocytémii (post-ET MF), léčených přípravkem Inrebic 400 mg (n = 203), včetně pacientů dříve léčených ruxolitinibem (n = 97 JAKARTA2), byl medián expozice 35,6 týdnů (rozmezí 0,7 až 114,6 týdne) a medián zahájených cyklů (1 cyklus = 28 dní) byl 9 cyklů. 63 % z 203 pacientů bylo vystaveno expozici po dobu 6 měsíců nebo déle a 38 % bylo vystaveno expozici po dobu 12 měsíců nebo déle.

Z 203 pacientů s MF léčených v klinických studiích dávkou přípravku Inrebic 400 mg byly nejčastějšími nehematologickými nežádoucími účinky průjem (67,5 %), nauzea (61,6 %) a zvracení (44,8 %). Nejčastějšími hematologickými nežádoucími účinky byly anémie (99,0 %) a trombocytopenie (68,5 %) na základě laboratorních hodnot (Tabulka 2). Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky u pacientů s MF léčených dávkou 400 mg byly anémie (2,5 % na základě hlášených nežádoucích účinků a nikoli laboratorních hodnot) a průjem (1,5 %). K trvalému ukončení léčby z důvodu nežádoucí příhody bez ohledu na příčinnou souvislost došlo u 24 % pacientů užívajících dávku 400 mg přípravku Inrebic.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky z klinických studií po celou dobu trvání léčby (Tabulka 2) jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů MedDRA. V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky seřazeny podle četnosti, přičemž nejčastější reakce jsou uvedeny jako první. Frekvence výskytu nežádoucích účinků jsou definovány následně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2: Všechny nežádoucí účinky podle třídy orgánových systémů a preferovaného termínu

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinek	Frekvence všech stupňů
Infekce a infestace	Infekce močových cest	Velmi časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie ^a	Velmi časté
	Trombocytopenie ^a	Velmi časté
	Neutropenie ^a	Velmi časté
	Krvácení ^b	Velmi časté

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinek	Frekvence všech stupňů
Poruchy metabolismu a výživy	Zvýšení lipázy ^a	Velmi časté
	Zvýšení amylázy ^a	Velmi časté
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Velmi časté
	Wernickeho encefalopatie	Časté
	Závrať	Časté
Cévní poruchy	Hypertenze	Časté
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Velmi časté
	Zvracení	Velmi časté
	Nauzea	Velmi časté
	Zácpa	Velmi časté
	Dyspepsie	Časté
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšená alaninaminotransferáza ^a	Velmi časté
	Zvýšená aspartátaminotransferáza ^a	Velmi časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest kostí	Časté
	Svalové křeče	Velmi časté
	Bolest v končetině	Časté
Poruchy ledvin a močových cest	Zvýšená hladina kreatininu v krvi ^a	Velmi časté
	Dysurie	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava/ astenie	Velmi časté
Vyšetření	Zvýšená tělesná hmotnost	Časté

MedDRA = Slovník medicínské terminologie pro regulační činnosti

SMQ = standardizovaný dotaz MedDRA (skupina několika preferovaných termínů MedDRA k zachycení lékařského konceptu).

^a Frekvence je založena na laboratorní hodnotě.

^b Krvácení zahrnuje jakýkoli typ spojený s trombocytopenií vyžadující klinickou intervenci. Krvácení se hodnotí pomocí termínů MedDRA SMQ pro krvácení (široký rozsah).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Encefalopatie, včetně Wernickeho

Závažné případy encefalopatie, včetně 1 stanoveného případu Wernickeho encefalopatie, byly hlášeny u 1,3 % (8/608) pacientů léčených přípravkem Inrebic v klinických studiích; 7 pacientů užívalo přípravek Inrebic v dávce 500 mg denně před začátkem neurologického nálezu a mělo predisponující faktory, jako je malnutrice, gastrointestinální nežádoucí účinky a další rizikové faktory, které by mohly vést k nedostatku thiaminu. Bylo zjištěno, že jeden pacient léčený přípravkem Inrebic v dávce 400 mg má jaterní encefalopatii. Většina pacientů se vyléčila s některými reziduálními neurologickými příznaky včetně ztráty paměti, kognitivní poruchy a závratě, s výjimkou jednoho případu úmrtí (1/608; 0,16 %). Jednalo se o pacienta s rakovinou hlavy a krku, dále metastázami v mozku, obtížemi při příjmu potravy a úbytkem tělesné hmotnosti, který dostával 500 mg fedratinibu ve studii pro jinou indikaci (viz body 4.2 a 4.4, kde jsou uvedeny pokyny pro sledování a léčbu a bod 4.9).

Gastrointestinální toxicita

Nauzea, zvracení a průjem patří mezi nejčastější nežádoucí účinky u pacientů léčených přípravkem Inrebic. U pacientů s MF léčených dávkou 400 mg přípravku Inrebic se průjem objevil u 68 % pacientů, nauzea u 62 % pacientů a zvracení u 45 % pacientů. Průjem 3. stupně, nauzea a zvracení se objevily u 5 % pacientů; 0,5 % pacientů; respektive 2 % pacientů. Medián doby do nástupu nauzey, zvracení a průjmu jakéhokoli stupně byl 2 dny, přičemž 75 % případů se vyskytlo během 3 týdnů od zahájení léčby. Přerušování podávání a snížení dávky v důsledku gastrointestinální toxicity bylo hlášeno u 11 % pacientů respektive u 9 % pacientů. K trvalému vysazení přípravku Inrebic podávaného v dávce 400 mg došlo v důsledku gastrointestinální toxicity u 4 % pacientů (viz body 4.2 a 4.4, kde jsou uvedeny pokyny pro sledování a léčbu).

Anémie

U pacientů s primární nebo sekundární myelofibrózou léčených dávkou 400 mg přípravku Inrebic došlo u 52 % pacientů k rozvoji anémie 3. stupně. Medián doby do prvního nástupu anémie 3. stupně byl přibližně 60 dnů, přičemž 75 % případů se vyskytlo během 4 týdnů od zahájení léčby. Transfuze červených krvinek byla podávána 58 % pacientů léčených přípravkem Inrebic v dávce 400 mg a k trvalému vysazení přípravku Inrebic v dávce 400 mg došlo v důsledku anémie u 1,5 % pacientů (viz body 4.2 a 4.4, kde jsou uvedeny pokyny pro sledování a léčbu).

Trombocytopenie

U pacientů s primární nebo sekundární myelofibrózou léčených dávkou 400 mg přípravku Inrebic se u 14 % pacientů rozvinula trombocytopenie stupně 3 a u 9 % pacientů trombocytopenie stupně 4. Medián doby do prvního nástupu trombocytopenie 3. nebo 4. stupně byl přibližně 70 dní, přičemž 75 % případů se vyskytlo během 7 měsíců od zahájení léčby. Transfuze trombocytů byla podána 9 % pacientů léčených přípravkem Inrebic v dávce 400 mg. Krvácení (související s trombocytopenií), které vyžadovalo klinickou intervenci, se vyskytlo u 11 % pacientů. K trvalému přerušování léčby v důsledku trombocytopenie došlo u 3 % pacientů (viz body 4.2 a 4.4, kde jsou uvedeny pokyny pro sledování a léčbu).

Neutropenie

Neutropenie 4. stupně se vyskytla u 3,5 % pacientů a přerušování léčby v důsledku neutropenie bylo hlášeno u 0,5 % pacientů (viz body 4.2 a 4.4, kde jsou uvedeny pokyny pro sledování a léčbu).

Jaterní toxicita

Zvýšení ALT a AST (všechny stupně) se vyskytlo u 52 % pacientů respektive 59 % pacientů léčených dávkou 400 mg přípravku Inrebic, se stupněm 3 a 4 u 3 % pacientů respektive 2 % pacientů léčených dávkou 400 mg přípravku Inrebic. Medián doby do nástupu zvýšení hladin transamináz jakéhokoli stupně byl přibližně 1 měsíc, přičemž 75 % případů se vyskytlo během 3 měsíců od zahájení léčby (viz body 4.2 a 4.4, kde jsou uvedeny pokyny pro sledování a léčbu).

Zvýšená amyláza/lipáza

Zvýšení amylázy a/nebo lipázy (všechny stupně) se vyskytlo u 24 % respektive 40 % pacientů s MF léčených přípravkem Inrebic. Většina těchto nežádoucích účinků byla 1. nebo 2. stupně, přičemž třída 3/4 byla ve 2,5 % respektive 12 % (viz bod 4.2). Medián doby do nástupu zvýšení hladiny amylázy nebo lipázy jakéhokoli stupně byl 16 dní, přičemž 75 % případů se vyskytlo během 3 měsíců od zahájení léčby. K trvalému ukončení léčby v důsledku zvýšené hladiny amylázy a/nebo lipázy došlo u 1,0 % pacientů, kterým byla podávána dávka 400 mg přípravku Inrebic (viz body 4.2 a 4.4, kde jsou uvedeny pokyny pro sledování a léčbu).

Zvýšený kreatinin

Ke zvýšení hladiny kreatininu (všech stupňů) došlo u 74 % pacientů s MF užívajících dávku 400 mg přípravku Inrebic. Tato zvýšení byla obvykle asymptomatická stupně 1 nebo 2, přičemž zvýšení stupně 3 byla pozorována u 3 % pacientů. Medián doby do nástupu zvýšení hladiny kreatininu jakéhokoli stupně byl 27 dní, přičemž 75 % případů se vyskytlo během 3 měsíců od zahájení léčby. Přerušování dávkování a snížení dávky v důsledku zvýšené hladiny kreatininu bylo hlášeno u 1 % pacientů respektive u 0,5 % pacientů. K trvalému přerušování léčby z důvodu zvýšené hladiny kreatininu došlo u 1,5 % pacientů léčených dávkou 400 mg přípravku Inrebic (viz body 4.2 a 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Zkušenosti s předávkováním přípravkem Inrebic jsou omezené. Během klinických studií přípravku Inrebic u pacientů s myelofibrózou byly dávky zvýšeny až na 600 mg denně, včetně 1 náhodného předávkování 800 mg. Při dávkách nad 400 mg se častěji objevovala gastrointestinální toxicita, únava a závrať a také anémie a trombocytopenie. V souhrnných údajích z klinických studií byla encefalopatie včetně Wernickeho encefalopatie spojena s dávkami 500 mg. V případě předávkování se nemá přípravek Inrebic dále podávat; dotýčný má být klinicky monitorován a mají být provedena podpurná opatření podle klinické potřeby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EJ02

Mechanismus účinku

Fedratinib je kinázový inhibitor s aktivitou proti divokému typu a proti mutačně aktivované Janusově kináze 2 (JAK2) a FMS-like tyrosinkináze 3 (FLT3). Fedratinib je selektivní inhibitor JAK2 s vyšší inhibiční aktivitou pro JAK2 oproti členům rodin JAK1, JAK3 a TYK2. Fedratinib snížil fosforylaci transduktoru signálu a aktivátoru transkripčních (STAT3/5) proteinů zprostředkovanou JAK2, inhiboval proliferaci maligních buněk *in vitro* a *in vivo*.

Farmakodynamické účinky

Fedratinib inhibuje cytokiny indukovanou fosforylaci transduktoru a aktivátoru transkripce (STAT)3 v plné krvi od pacientů s myelofibrózou. Podání jednorázové dávky 300, 400 nebo 500 mg fedratinibu vedlo k maximální inhibici fosforylace STAT3 přibližně 2 hodiny po podání dávky, přičemž hodnoty se po 24 hodinách vrátily blízko k výchozím hodnotám. Podobných úrovní inhibice bylo dosaženo při FK v ustáleném stavu 15. den 1. cyklu po podání 300, 400 nebo 500 mg fedratinibu denně.

Klinická účinnost a bezpečnost

U pacientů s myelofibrózou byly provedeny dvě klíčové klinické studie (JAKARTA a JAKARTA2). JAKARTA byla randomizovaná, placebem kontrolovaná studie fáze 3 u pacientů, kteří dosud nebyli léčeni inhibitory JAK. JAKARTA2 byla jednoramenná studie u pacientů léčených ruxolitinem.

JAKARTA: Pacienti s myelofibrózou, kteří dosud nebyli léčeni inhibitory JAK

JAKARTA byla dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie fáze 3 u pacientů se středně závažnou-2 nebo vysoce rizikovou myelofibrózou, myelofibrózou po polycytemii vera nebo myelofibrózou po esenciální trombocytémii se splenomegalií a počtem krevních destiček $\geq 50 \times 10^9/l$. Celkem bylo randomizováno 289 pacientů, kteří dostávali buď přípravek Inrebic 500 mg (n = 97), 400 mg (n = 96) nebo placebo (n = 96) jednou denně po dobu nejméně 24 týdnů (6 x 28denní cykly). Pacienti užívající placebo mohli přejít po 24 týdnech na aktivní léčbu. Zdá se, že dávka 400 mg je lépe snášena než dávka 500 mg, přičemž ve větvi s dávkou 400 mg bylo hlášeno méně pacientů s nežádoucími účinky stupně 3 nebo 4 v souvislosti s léčbou (treatment emergent adverse events,

TEAE), TEAE vedoucími ke snížení dávky nebo přerušeni dávky a TEAE vedoucími k trvalému ukončení léčby. Padesát devět procent (59 %) pacientů byli muži a medián věku byl 65 let (rozmezí 27 až 86 let), 40 % pacientů bylo ve věku 65 až 74 let a 11 % pacientů bylo starších 75 let. Šedesát čtyři procent (64 %) pacientů mělo primární MF, 26 % mělo MF po polycytemii vera a 10 % mělo MF po esenciální trombocytémii. Padesát dva procent (52 %) pacientů mělo střední riziko-2 a 48 % mělo vysoce rizikové onemocnění. Průměrná koncentrace hemoglobinu ve výchozím stavu byla 10,2 g/dl (rozmezí 4,5 až 17,4 g/dl). Medián počtu krevních destiček byl $213,5 \times 10^9/l$ (rozmezí $23,0$ až $1\ 155,0 \times 10^9/l$); 16,3 % pacientů mělo počet krevních destiček $< 100 \times 10^9/l$ a 83,7 % pacientů mělo počet krevních destiček $\geq 100 \times 10^9/l$. Medián hmatné délky sleziny ve výchozím stavu byl 15 cm (rozmezí 4 až 40 cm) a medián objemu sleziny měřený pomocí magnetické rezonance (MR) nebo počítačové tomografie (CT) činil 2 568,0 ml (rozmezí 316 až 8 244 ml) ve výchozím stavu. (Medián normálního objemu sleziny je přibližně 215 ml).

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl podíl pacientů, kteří dosáhli $\geq 35\%$ snížení objemu sleziny oproti výchozímu stavu v týdnu 24 (konec cyklu 6) na základě měření pomocí MR nebo potvrzení CT o 4 týdny později.

Klíčový sekundární cílový parametr byl podíl pacientů s $\geq 50\%$ snížením celkového skóre příznaků (TSS) od výchozího stavu do konce cyklu 6, měřeno pomocí modifikovaného deníku hodnocení příznaků myelofibrózy (MFSAF) verze 2.0.

Analýzy zmenšení objemu sleziny jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3: Procento pacientů, kteří dosáhli snížení objemu sleziny od výchozího stavu do konce cyklu 6 ve studii fáze 3, JAKARTA (populace se záměrem léčby (intent-to-treat, ITT))

Objem sleziny a velikost sleziny na konci cyklu 6	Inrebic 400 mg n = 96 n (%)	Placebo n = 96 n (%)
Objem sleziny		
Počet (%) pacientů se zmenšením objemu sleziny o 35 % nebo více na konci cyklu 6	45 (46,9)	1 (1,0)
95% interval spolehlivosti	36,9; 56,9	0,0; 3,1
Hodnota p	$p < 0,0001$	
Počet (%) pacientů se snížením objemu sleziny o 35 % nebo více na konci cyklu 6 (s kontrolním skenem za 4 týdny)	35 (36,5)	1 (1,0)
95% interval spolehlivosti	26,8; 46,1	0,0; 3,1
Hodnota p	$p < 0,0001$	

Vyšší podíl pacientů ve skupině s přípravkem Inrebic 400 mg dosáhl $\geq 35\%$ snížení objemu sleziny oproti výchozímu stavu bez ohledu na přítomnost nebo nepřítomnost mutace JAK^{V617F}.

Na základě Kaplan-Meierových odhadů byl medián trvání odpovědi sleziny 18,2 měsíce ve skupině s přípravkem Inrebic 400 mg.

Modifikovaná MFSAF zahrnovala 6 klíčových příznaků spojených s MF: noční pocení, svědění, nepříjemné pocity v břiše, časná sytost, bolest pod žebry na levé straně a bolest kostí nebo svalů. Příznaky byly měřeny na stupnici od 0 (nepřítomné) do 10 (nejhorší představitelné).

Procento pacientů (95% interval spolehlivosti) s $\geq 50\%$ poklesem TSS na konci cyklu byl 40,4 % (36/89, 95% IS: 30,3 %, 50,6 %) ve skupině s přípravkem Inrebic 400 mg a 8,6 % (7/81, 95% IS: 2,5 %, 14,8 %) ve skupině s placebem.

JAKARTA2: Pacienti s myelofibrózou, kteří byli léčeni ruxolitinibem

JAKARTA2 byla multicentrická, otevřená studie s jedním ramenem u pacientů, kteří byli dříve léčeni ruxolitinibem s diagnózou primární myelofibrózy se středním-1 rizikem s příznaky, se středním-2 nebo vysokým rizikem, myelofibrózou po polycytémii vera nebo myelofibrózou po esenciální trombocytémii se splenomegalií a počtem krevních destiček $\geq 50 \times 10^9/l$. Bylo zařazeno celkem 97 pacientů, kteří byli silně předléčeni (79 % pacientů podstoupilo ≥ 2 předchozí terapie a 13 % podstoupilo ≥ 4 předchozí terapie) a zahájili léčbu přípravkem Inrebic 400 mg jednou denně s povolenou eskalací dávky až na 600 mg. Padesát pět procent (55 %) pacientů byli muži a medián věku byl 67 let (rozmezí 38 až 83 let) se 46 % pacientů ve věku 65 až 74 let a 17 % pacientů ve věku nejméně 75 let. Padesát pět procent (55 %) pacientů mělo primární MF, 26 % mělo MF po polycytémii vera a 19 % mělo MF po esenciální trombocytémii. Šestnáct procent (16 %) pacientů mělo střední-1 riziko příznaky, 49 % mělo střední-2 riziko s příznaky a 35 % mělo vysoce rizikové onemocnění. Medián hodnoty koncentrace hemoglobinu byl 9,8 g/dl (rozmezí 6,8 až 15,3 g/dl) ve výchozím stavu. Medián počtu krevních destiček byl ve výchozím stavu $147,0 \times 10^9/l$ (rozmezí 48,0 až $929,0 \times 10^9/l$); počet krevních destiček byl $< 100 \times 10^9/l$ u 34,0 % pacientů a u 66,0 % pacientů byl počet krevních destiček $\geq 100 \times 10^9/l$. Ve výchozím stavu měli pacienti medián délky hmatné sleziny 18 cm (rozsah 5 až 36 cm) a medián objemu sleziny měřený pomocí magnetické rezonance (MR) nebo počítačové tomografie (CT) 2 893,5 ml (rozmezí 737 až 7 815 ml).

Medián trvání předchozí expozice ruxolitinibu byl 10,7 měsíce (rozmezí 0,1 až 62,4 měsíce). Sedmdesát jedna procent (71 %) pacientů dostalo dávku buď 30 mg nebo 40 mg ruxolitinibu denně před vstupem do studie.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byl podíl pacientů, kteří dosáhli $\geq 35\%$ zmenšení objemu sleziny od výchozího stavu do konce cyklu 6, měřeno pomocí MR nebo CT.

Pro primární cílový parametr bylo procento pacientů (95% interval spolehlivosti), kteří dosáhli $\geq 35\%$ redukce objemu sleziny podle MR nebo CT při dávce 400 mg na konci cyklu 6, 22,7 %, (22/97, 95% CI: 14,8 %, 32,3 %).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Inrebic u všech podskupin pediatrické populace s myelofibrózou (MF) (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Fedratinib v dávce 300 mg až 500 mg jednou denně (0,75 až 1,25násobek doporučené dávky 400 mg) vede k proporcionálnímu zvýšení geometrického průměru C_{max} fedratinibu a plochy pod časovou křivkou plazmatické koncentrace v průběhu dávkovacího intervalu (AUC_{tau}). Průměrné hladiny v ustáleném stavu je dosaženo během 15 dnů od začátku denního dávkování. Průměrné akumulční poměry jsou podobné u dospělých pacientů s primární MF, post-PV MF nebo post-ET MF, v rozsahu od 3násobku do 4násobku.

Při dávce 400 mg fedratinibu jednou denně je geometrický průměr (variační koeficient, %CV) $C_{max,ss}$ 1804 ng/ml (49 %) a $AUC_{tau, ss}$ je 26 870 ng.hod/ml (43 %) u pacientů s myelofibrózou.

Po perorálním podání 400 mg jednou denně se fedratinib rychle vstřebává a dosahuje C_{max} v ustáleném stavu za 3 hodiny (rozmezí: 2 až 4 hodiny). Na základě studie hmotnostní bilance u člověka se odhaduje, že perorální absorpce fedratinibu je přibližně 63–77 %.

Nízkokalorické (celkem 162 kalorií: 6 % z tuků, 78 % ze sacharidů a 16 % z proteinů) nebo vysokokalorické jídlo s vysokým obsahem tuku (celkem 815 kalorií: 52 % z tuků, 33 % ze sacharidů a 15 % z proteinů) zvýšilo AUC_{inf} až na 24 % a C_{max} až na 14 % z jedné dávky 500 mg fedratinibu.

Proto lze fedratinib užívat s jídlem nebo bez jídla, protože nebyl pozorován žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku fedratinibu při jídle. Podávání s jídlem s vysokým obsahem tuku může snížit výskyt nauzey a zvracení; proto se doporučuje fedratinib užívat s jídlem.

Distribuce

Průměrný zdánlivý distribuční objem fedratinibu v ustáleném stavu je 1 770 l u pacientů s myelofibrózou při dávce 400 mg jednou denně, což naznačuje rozsáhlou distribuci do tkání. Vazba fedratinibu na lidské plazmatické proteiny je přibližně 95 %, většinou na α -1-kyselý glykoprotein.

Biotransformace

Fedratinib je *in vitro* metabolizován několika enzymy CYP, s převažujícím podílem CYP3A4 a s menším podílem CYP2C19 a FMO.

Fedratinib byl převládajícím prvkem (přibližně 80 % plazmatické radioaktivity) v systémovém oběhu po perorální podání radioaktivně značeného fedratinibu. Žádný z metabolitů nepřispívá více než 10 % k celkové expozici související s mateřskou látkou v plazmě.

Eliminace

Po jednorázové perorální dávce radioaktivně značeného fedratinibu byla eliminace primárně přes metabolismus s přibližně 77% radioaktivitou vyloučenou stolicí a pouze přibližně 5 % bylo vylučováno močí. Nezměněná mateřská látka byla hlavní složkou *in excreta*, což v průměru představovalo přibližně 23 % a 3 % dávky ve stolici respektive moči.

Farmakokinetika fedratinibu je charakterizována bifázickou dispozicí s účinným poločasem 41 hodin, terminálním poločasem přibližně 114 hodin a zdánlivou clearance (CL/F) (% CV) 13 l/hod (51 %) u pacientů s myelofibrózou.

Zvláštní populace

Věk, tělesná hmotnost, pohlaví a rasa

V populační farmakokinetické analýze kumulativních dat od 452 pacientů nebyl pozorován žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku fedratinibu s ohledem na věk (analýza zahrnující 170 pacientů ve věku 65 až 74 let, 54 ve věku 75 až 84 let a 4 ve věku 85+ let), tělesnou hmotnost (40 až 135 kg), pohlaví (analýza zahrnující 249 mužů a 203 žen) a rasu (analýza zahrnuje 399 bělochů, 7 černochů, 44 asiátů a 2 jiné).

Porucha funkce ledvin

Po jednorázové dávce 300 mg fedratinibu se AUC_{inf} fedratinibu zvýšila 1,5násobně u subjektů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (CL_{cr} 30 ml/min až 59 ml/min podle C-G) a 1,9násobně u subjektů se závažnou poruchou funkce ledvin (CL_{cr} 15 ml/min až 29 ml/min podle C-G) ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin (CL_{cr} \geq 90 ml/min podle C-G).

V populační farmakokinetické analýze kumulativních údajů od 452 pacientů nebyl pozorován žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku fedratinibu s ohledem na mírnou poruchou funkce ledvin (definovanou jako $60 \leq \text{CL}_{cr} < 90$ ml/min).

Porucha funkce jater

Bezpečnost a farmakokinetika jedné perorální dávky 300 mg fedratinibu byla hodnocena ve studii u subjektů s normální funkcí jater a s mírnou poruchou funkce jater (třída A podle Childa-Pugha). U subjektů s mírnou poruchou funkce jater nebyl pozorován žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku fedratinibu ve srovnání se subjekty s normální funkcí jater.

V populační farmakokinetické analýze kumulativních dat od 452 pacientů nebyl pozorován žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku fedratinibu s ohledem na mírnou (definována jako

celkový bilirubin \leq ULN a AST $>$ ULN nebo celkový bilirubin 1 až 1,5násobek ULN a jakékoli zvýšení AST; n = 115) nebo středně závažnou (definována jako celkový bilirubin $>$ 1,5 až 3násobek ULN a jakékoli AST; n = 17) poruchu funkce jater.

Farmakokinetika fedratinibu nebyla hodnocena u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (třída C podle Childa-Pugha) (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Fedratinib byl hodnocen ve farmakologických studiích bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční toxicity a ve studii kancerogenity. Fedratinib nebyl genotoxický a nebyl kancerogenní v 6měsíčním transgenním myším modelu Tg.rasH2. Preklinické studie prokázaly, že při klinicky významných dávkách neinhibuje fedratinib transport thiaminu v gastrointestinálním traktu nebo mozku (viz body 4.2 a 4.8).

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání trvajících až 9 měsíců, u myší, potkanů a psů, zahrnovaly hlavní pozorované toxicity hypoplazii kostní dřevě; hypertrofii, nekrózu a proliferaci žlučových cest; lymfoidní atrofii/depleci; renální tubulární degeneraci/nekrózu; zánět gastrointestinálního traktu; degeneraci/nekrózu kosterních svalů a srdečního svalu; histiocytární infiltraci plic a přítomnost imunoprese včetně pneumonie a/nebo abscesů. Nejvyšší plazmatické expozice dosažené v toxikologických studiích s opakovanou dávkou byly spojeny s významnou toxicitou, včetně mortality, a byly pod tolerovanou plazmatickou expozicí u pacientů s nejvyšší doporučenou dávkou 400 mg, což naznačuje, že lidé jsou méně senzitivní než preklinické druhy na toxicitu fedratinibu. U druhů použitých v toxikologických studiích nebylo dosaženo klinicky významných expozic, proto mají tyto studie omezenou hodnotu při vytváření klinicky významných údajů o bezpečnosti fedratinibu.

Fertilita a časný embryonální vývoj

Fedratinib neměl žádný vliv na parametry estrálního cyklu, výkonnost páření, plodnost, míru březosti nebo reprodukční parametry u samců nebo samic potkanů. Expozice (AUC) byla přibližně 0,10 až 0,13násobek klinické expozice při doporučené dávce 400 mg jednou denně. Ve studii toxicity po opakovaném podávání, při expozicích přibližně ekvivalentních klinické expozici u člověka, způsobil fedratinib aspermii, oligospermii a degeneraci semenotvorných kanálků u psů (viz bod 4.6).

Embryonální a fetální vývoj

Fedratinib podávaný březím samicím potkanů během organogeneze (6. až 17. den gestace) byl spojen s nežádoucími embryofetálními účinky, včetně postimplantační ztráty, snížení tělesné hmotnosti plodu a odchylek skeletu. Tyto účinky se objevily u potkanů při přibližně 0,10násobku klinické expozice při doporučené denní dávce u člověka 400 mg/den. U králíků nevyvolal fedratinib vývojovou toxicitu při nejvyšší testované dávce (expozice přibližně 0,08násobek klinické expozice při doporučené denní dávce u člověka).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Silicifikovaná mikrokrystalická celulóza (obsahuje mikrokrystalickou celulózu (E 460) a koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)).

Natrium-stearyl-fumarát

Pouzdro tobolky

Želatina (E 441)

Oxid titaničitý (E 171)

Červený oxid železitý (E 172)

Tiskařský inkoust

Šelak (E 904)

Oxid titaničitý (E 171)

Propylenglykol (E 1520)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v pevně uzavřené původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem a uzavřené pečetí pomocí tepla.

Každá lahvička obsahuje 120 tvrdých tobolek a je balena v papírové krabičce.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Plaza 254

Blanchardstown Corporate Park 2

Dublin 15, D15 T867

Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/20/1514/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. února 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

11/2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.