KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

UYARI: WERNICKE DAHİL ENSEFALOPATİ

INREBIC ile tedavi edilen hastalarda Wernicke dahil olmak üzere ciddi ve ölümcül ensefalopati meydana gelmiştir. Wernicke ensefalopatisi nörolojik bir acil durumdur. Tüm hastalarda INREBIC'e başlamadan önce, tedavi sırasında periyodik olarak ve klinik olarak endike olması durumunda tiamin düzeylerini değerlendiriniz. Tiamin eksikliği olan hastalarda INREBIC'e başlamayınız; tedaviye başlamadan önce tiamini normal seviyeye getiriniz. Ensefalopatiden şüpheleniliyorsa, INREBIC'i kullanmayı hemen kesiniz ve parenteral tiamine başlayınız. Semptomlar düzelene veya iyileşene ve tiamin seviyeleri normale dönene kadar gözleyiniz.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

INREBIC 100 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her sert kapsül 100 mg fedratinibe eşdeğer fedratinib dihidroklorür monohidrat içerir.

Yardımcı madde(ler):
Sodyum stearil fumarat 3 mg
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül.

21,4 – 22 mm (ebat 0), kapağında "FEDR" ve gövdesinde beyaz mürekkeple "100 mg" baskılı, kırmızımsı kahverengi opak kapsüller.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

INREBIC, orta-2 ve yüksek riskli, erişkin primer ve sekonder (post-polistemik veya post-esansiyel trombositemi) myelofibrozisli hastaların tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Önerilen Doz;

INREBIC ile tedaviye başlamadan önce başlangıç tiamin (B1 vitamini) düzeylerini ölçünüz

(bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

INREBIC için önerilen doz başlangıç trombosit sayısı 50 x 10^9/L veya üzerinde olan hastalarda günde bir kez ağız yolu ile alınan 400 mg'dır.

INREBIC aç veya tok alınabilir. Yüksek yağ içerikli yemek ile alınması bulantı ve kusma görülme sıklığını azaltabilir.

INREBIC ile birlikte güçlü CYP3A4 inhibitörü kullanan hastalarda ve şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirens (CL_{cr}) 15 mL/dak ila 29 ml/dak) bulunan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır.

Bir INREBIC dozu atlanırsa, planlanan bir sonraki doz ertesi gün alınmalıdır.

INREBIC ile tedaviye başlamadan önce ruksolitinib ile tedavi gören hastaların, ruksolitinib reçete bilgilerine göre ruksolitinibi azaltması ve kesmesi gerekmektedir.

Güvenlilik için İzlem;
INREBIC ile tedaviye başlamadan önce, tedavi sırasında düzenli aralıklarla ve klinik olarak endike olduğu durumlarda aşağıdaki kan testlerini yaptırınız (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

- Tiamin (B1 vitamini) düzeyi
- Trombosit dahil tam kan sayımı
- Kreatinin ve Kan Üre Nitrojeni (BUN)
- Karaciğer paneli
- Amilaz ve lipaz

Güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımında doz düzenlemeleri
Güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımında INREBIC dozu 200 mg'a düşürülmelidir.

Güçlü CYP3A4 inhibitörü ile eşzamanlı kullanımın sonlandırılması durumunda INREBIC dozu CYP3A4 inhibitörünün sonlandırılmasından sonraki ilk iki haftada günde 300 mg'a ve daha sonra tolere edildiği sürece günde 400 mg'a çıkarılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)**.**

Şiddetli böbrek yetmezliğinde doz düzenlemeleri
Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (Cockcroft-Gault [C-G] denklemi ile hesaplanan kreatinin klirensi [CL_{cr}] 15 mL/dak ila 29 mL/dak), INREBIC dozu günde bir kez 200 mg'a düşürülmelidir.

Advers reaksiyonlarda doz düzenlemeleri
Hematolojik ve hematolojik olmayan advers reaksiyonlarda INREBIC dozunu Tablo 1 ve Tablo 2'ye göre düzenleyiniz. Günde bir kez 200 mg'lık dozu tolere edemeyen hastalarda INREBIC'i sonlandırınız. Diğer stratejiler için Uyarılar ve Önlemler bölümüne bakınız.

Tablo 1: Hematolojik Advers Reaksiyonlarda Doz Düzenlemeleri

Hematolojik Advers Reaksiyonlar	Doz Azaltma
Derece 4 Trombositopeni veya Derece 3 Trombositopeni ile birlikte aktif kanama	Derece ≤ 2 veya başlangıç düzeyine düzelene kadar dozu kesiniz. Günde bir kez olmak üzere son verilen dozdan 100 mg daha düşük doz ile yeniden başlayınız.
Derece 4 Nötropeni	Derece ≤ 2 veya başlangıç düzeyine düzelene kadar dozu kesiniz. Günde bir kez olmak üzere son verilen dozdan 100 mg daha düşük doz ile yeniden başlayınız

INREBIC tedavisi sırasında transfüzyona bağımlı hale gelen hastalarda dozun azaltılmasını değerlendiriniz.

Tablo 2: Hematolojik Olmayan Advers Reaksiyonlarda Dozun Azaltılması

Hematolojik Olmayan Advers Reaksiyonlar	Doz Azaltma
Destekleyici önlemlere 48 saat içinde yanıt vermeyen Derece ≥ 3 Bulantı, Kusma veya Diyare	Derece ≤1 veya başlangıç düzeyine düzelene kadar dozu kesiniz. Günde bir kez olmak üzere son verilen dozdan 100 mg daha düşük doz ile yeniden başlayınız.
Derece ≥ 3 ALT, AST veya Bilirubin	Derece ≤1 veya başlangıç düzeyine düzelene kadar dozu kesiniz. Günde bir kez olmak üzere son verilen dozdan 100 mg daha düşük doz ile yeniden başlayınız. Dozun azaltılmasından sonra ALT, AST ve bilirubini (total ve direkt) daha sık izleyiniz. Derece ≥ 3 veya daha yüksek bir artış tekrarlarsa, INREBIC tedavisini sonlandırınız.
Diğer Derece ≥ 3 Hematolojik Olmayan Toksisiteler	Derece ≤ 1 veya başlangıç düzeyine düzelene kadar dozu kesiniz. Günde bir kez olmak üzere son verilen dozdan 100 mg daha düşük doz ile yeniden başlayınız.

Tiamin Düzeyleri ve Wernicke Ensefalopatisinin (WE) Yönetimi
INREBIC ile tedaviye başlamadan önce, tedavi sırasında düzenli aralıklarla ve klinik olarak endike olduğu durumlarda tiamin düzeylerini ve beslenme durumunu değerlendiriniz. Tiamin eksikliği bulunan hastalara INREBIC başlamayınız; tiamin düzeyi düşükse tedaviye başlamadan önce veya tedavi sırasında tiamini normal düzeyine getiriniz. Wernicke ensefalopatisinden şüphe ediliyorsa, INREBIC kullanımını hemen durdurunuz ve parenteral tiamin başlayınız. Semptomlar çözülene veya iyileşene ve tiamin düzeyleri normale dönene kadar izleyiniz (bkz Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli, Bölüm 4.4 Uyarılar ve Önlemler ve Bölüm 4.8 İstenmeyen Etkiler).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar için (Cockcroft-Gault [C-G] ile kreatinin klirensi [CLcr] 15 mL/dak ila 29 mL/dak), doz 200 mg'a düşürülmelidir. Hafif ila orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalar için (C-G ile CLcr 30 mL/dak ila 89 mL/dak) başlangıç dozunda değişiklik yapılması önerilmemektedir. Potansiyel maruziyet artışı nedeniyle, önceden orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda en az haftada bir kez güvenlilik takibi ve gerekirse, advers reaksiyonlara dayalı doz düzenlemeleri gerekebilir.

Karaciğer yetmezliği:
Fedratinib farmakokinetiği şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda değerlendirilmemiştir. INREBIC'in şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf C ya da normalin üst sınırının 3 katından fazla toplam bilirubin, ve herhangi bir AST artışı) olan hastalarda kullanılmasından kaçınılmalıdır. Hafif ila orta şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar için başlangıç dozunda değişiklik yapılmasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon
INREBIC'in çocuklar ve 18 yaş altındaki adolesanlardaki güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalar (65 yaşından büyük hastalar) için başlangıç dozunda değişiklik yapılmasına gerek yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

INREBIC, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:
- Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Hamilelik (bkz. Bölüm 4.6).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Wernicke ensefalopatisi dahil olmak üzere ensefalopati
INREBIC alan hastalarda, Wernicke dahil olmak üzere ciddi ve ölümcül ensefalopati vakaları bildirilmiştir. Wernicke ensefalopatisi, tiamin (B1 vitamini) eksikliğinden kaynaklanan nörolojik bir acil durumdur. Wernicke ensefalopatisinin belirtileri ve semptomları arasında ataksi, mental durum değişiklikleri ile oftalmopleji (ör. nistagmus, diplopi) bulunabilir. Zihinsel durumdaki herhangi bir değişiklik, konfüzyon veya hafıza bozukluğu, Wernicke de dahil olmak üzere potansiyel ensefalopati endişesi uyandırmalı ve nörolojik muayene, tiamin seviyelerinin değerlendirilmesi ve görüntüleme dahil olmak üzere derhal tam bir değerlendirme yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

Bu nedenle INREBIC ile tedaviye başlamadan önce hastalardaki tiamin düzeyleri ve beslenme durumu, tedavi sırasında periyodik olarak belirtilen şekilde değerlendirilmelidir. Tiamin yetmezliği olan hastalarda INREBIC tedavisine başlanmamalıdır. Tedaviye başlamadan önce plazma tiamin düzeyleri düşük olmaları durumunda tiamin seviyeleri geri kazanılmalıdır. Tedavi sırasında tüm hastalar oral tiamin profilaksisi almalı ve klinik açıdan gerektiğinde tiamin seviyeleri değerlendirilmelidir. Ensefalopatiden şüphelenilmesi durumunda INREBIC tedavisi

derhal kesilmeli ve potansiyel nedenlerin tümü değerlendirilirken parenteral tiamin tedavisine başlanmalıdır. Hastalar tüm semptomlar giderilene ya da iyileşene ve tiamin düzeyleri normale dönene dek izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

Anemi, trombositopeni ve nötropeni
INREBIC tedavisi anemi, trombositopeni ve nötropeniye neden olabilir. Başlangıçta, tedavi sırasında ve klinik olarak belirtildiği gibi tam kan sayımları alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8). INREBIC, başlangıç trombosit sayısı <50 x 10^9/L ve ANC <1 x 10^9/L olan hastalarda incelenmemiştir.

Anemi
Anemi genellikle tedavinin ilk 3 ayında meydana gelmektedir. Tedavinin başlangıcında hemoglobin düzeyi 10 g/dL olan hastalarda tedavi sırasında 3. Derece ve üzeri anemi meydana gelme olasılığı daha yüksektir ve dikkatle izlenmeleri gerekir (ör. hemoglobin düzeyleri düzelene dek ilk ay boyunca haftada bir kez). Anemi meydana gelen hastalar için kan transfüzyonu gerekebilir. Özellikle alyuvar transfüzyonuna bağımlı hale gelen anemi hastaları için doz azaltılması düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.8).

Trombositopeni
Trombositopeni genellikle tedavinin ilk 3 ayında meydana gelmektedir. Tedavinin başlangıcında trombosit sayıları düşük (<100 x 10^9/L) olan hastalarda tedavi sırasında 3. Derece ve üzeri trombositopeni meydana gelme olasılığı daha yüksektir ve dikkatle izlenmeleri gerekir (ör. trombosit sayıları düzelene dek ilk ay boyunca haftada bir kez) (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8). Trombositopeni genellikle geri dönüşümlüdür ve genellikle dozun kesilmesi, doz azaltılması ve/veya gerekirse trombosit transfüzyonu gibi destekleyici tedavi ile yönetilir. Hastalar, trombositopeni ile ilişkili artan kanama riskinin farkında olmalıdır.

Nötropeni
Nötropeni genellikle geri dönüşümlüdür ve geçici olarak INREBIC'in durdurulmasıyla yönetilmiştir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

Gastrointestinal olaylar
Bulantı, kusma ve diyare INREBIC tedavisi gören hastalarda en sık görülen advers reaksiyonlardır. Advers reaksiyonların çoğu 1. veya 2. Derece olup genellikle tedavinin ilk 2 haftasında meydana gelmektedir. INREBIC tedavisi sırasında uygun profilaktik antiemetik tedavi (ör. 5-HT3 reseptör antagonisti) uygulanması düşünülmelidir. Diyare, semptomların ilk başlangıcında derhal antidiyare tıbbi ürünleri ile tedavi edilir. İlk 48 saat içerisindeki destekleyici önlemlere yanıt vermeyen 3. Derece ya da üzeri bulantı, kusma ve diyare vakaları için, 1. Derece ya da altına/başlangıca geri dönene kadar INREBIC tedavisi kesilmelidir. Doz, en son verilen dozun günde 100 mg altından yeniden başlatılmalıdır. Tiamin düzeyleri izlenmeli ve gerekirse geri kazanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

Hepatik toksisite
INREBIC tedavisinde ALT ve AST artışları ile bir karaciğer yetmezliği vakası bildirilmiştir. Hastaların karaciğer fonksiyonu başlangıçta, tedavi sırasında periyodik olarak ilk 3 ay boyunca en az ayda bir kez ve klinik olarak belirtildiği şekilde izlenmelidir. Gözlenen toksisiteden sonra hastalar iyileşene dek en az her 2 haftada bir izlenmelidir. ALT ve AST artışları genellikle doz düzenlemeleri veya tedavinin geçici olarak kesilmesi ile geri dönüşümlüdür (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

Artan amilaz/lipaz
INREBIC tedavisinde amilaz ve/veya lipaz artışları ile bir pankreatit vakası bildirilmiştir. Hastaların amilaz ve lipaz değerleri başlangıçta, tedavi sırasında periyodik olarak ilk 3 ay boyunca en az ayda bir kez ve klinik olarak belirtildiği şekilde izlenmelidir. Gözlenen toksisiteden sonra hastalar iyileşene dek en az her 2 haftada bir izlenmelidir. 3. Derece ya da daha yüksek amilaz ve/veya lipaz için doz düzenlemeleri yapılması önerilir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

Artan kreatinin
INREBIC tedavisinde kreatinin artışları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastaların kreatinin düzeyleri başlangıçta, tedavi sırasında periyodik olarak ilk 3 ay boyunca en az ayda bir kez ve klinik olarak belirtildiği şekilde izlenmelidir. Şiddetli böbrek yetmezliği (C-G ile CLcr 15 ml/dak ila 29 mL/dak) için doz düzenlemeleri önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Üveit
Ruhsat onayı sonrası klinik çalışmalarda gözlemlenmiştir (bkz. bölüm 4.8). INREBIC'e bağlı üveit, geç başlangıçlı bir advers olaydır ve ilk atak, tedaviye başlandıktan ortalama 14 ay sonra (8 ila 22 ay aralığında) ortaya çıkmaktadır.

Hastalara, INREBIC tedavisine başlamadan önce tekrarlayan üveit atakları gelişme riski konusunda bilgi verilmelidir. Yaygın üveit semptomları arasında göz ağrısı, kızarıklık, fotofobi, uçuşan cisimler ve görme azalması yer alır. Bu semptomlar gelişirse, derhal kapsamlı bir oftalmolojik değerlendirme yapılması önerilir. Vakaların çoğu anterior üveit olarak ortaya çıkar. Gözdeki inflamasyon etkili topikal kortikosteroid tedavisi ile kontrol altına alınabildiği sürece, üveit için doz değişikliği gerekmemektedir. Üveit lokal oküler tedaviye yanıt vermezse, sistemik tedavi gerekebilir ve INREBIC gözdeki inflamasyon düzelene kadar kesilmelidir.

Etkileşimler
INREBIC ile güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin eşzamanlı uygulanması INREBIC maruziyetini arttırmaktadır. Artan INREBIC maruziyeti advers reaksiyon riskini arttırabilir. Güçlü CYP3A4 inhibitörleri yerine, CYP3A4 aktivitesini güçlü şekilde inhibe etmeyen alternatif tedaviler düşünülmelidir. Güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin yerine başka bir şey kullanılamaması durumunda, güçlü CYP3A4 inhibitörleri (ör. ketokonazol, ritonavir) kullanılırken INREBIC dozu azaltılmalıdır. Hastalar güvenlilik açısından dikkatle izlenmelidir (ör. en azından haftada bir kez). Orta derecede bir CYP3A4 inhibitörünün uzun süreli birlikte uygulanması, yakın güvenlilik takibi ve gerekirse, advers reaksiyonlara dayalı doz düzenlemeleri gerektirebilir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5).

CYP3A4 ve CYP2C19'u (ör. flukonazol, fluvoksamin) eşzamanlı inhibe eden maddeler veya CYP3A4 ve CYP2C19 inhibitörlerinin kombinasyonu INREBIC maruziyetini arttırabilir. Bu yüzden, CYP3A4 ve CYP2C19 ikili inhibitörlerini eşzamanlı alan hastalar daha yakın güvenlilik takibine ve gerekirse, INREBIC dozunda advers reaksiyonlara dayalı doz düzenlemelerine gereksinim duyabilir (bkz. Bölüm 4.2 v 4.5).

CYP3A4'ü (ör. fenitoin, rifampisin, efavirenz) güçlü ve ortalama olarak indükleyen maddeler INREBIC maruziyetini azaltabilir. INREBIC alan hastalarda kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).
INREBIC, CYP3A4 (ör. midazolam, simvastatin), CYP2C19 (ör. omeprazol, S-mefenitoin) veya CYP2D6 (ör. metoprolol, dekstrometorfan) substratı ile birlikte uygulanacaksa, birlikte uygulanan ilaçlardaki doz düzenlemeleri, güvenliliğin yakından izlenmesiyle gerek duyulduğunda yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

INREBIC, organik katyon taşıyıcısı (OCT)2 ve çoklu ilaç ve toksik ekstrüzyonu (MATE)1/2-K (ör. metformin) yoluyla renal olarak atılan ajanlarla birlikte uygulanacaksa, dikkatli olunmalı ve gerektiğince doz düzenlemeleri uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

INREBIC ile hematopoetik büyüme faktörlerinin eşzamanlı kullanımı incelenmemiştir. Bu eşzamanlı uygulamaların güvenlilik ve etkililiği bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.2).

Majör advers kardiyak olaylar (MACE)
En az bir ilave kardiyovasküler risk faktörü olan elli yaş ve üzerindeki romatoid artrit hastalarında tofasitinib (başka bir JAK inhibitörü) ile yapılan büyük, randomize, aktif kontrollü bir çalışmada, kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü (MI) ve ölümcül olmayan inme olarak tanımlanan majör advers kardiyovasküler olayların (MACE) oranı TNF inhibitörlerine kıyasla tofasitinib ile daha yüksek olmuştur.

INREBIC alan hastalarda MACE olayları bildirilmiştir. INREBIC ile tedaviye başlamadan veya tedaviye devam etmeden önce, özellikle altmış beş yaş ve üzerindeki hastalarda, halihazırda veya geçmişte uzun süre sigara içmiş olan hastalarda ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık veya başka kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda yararlar ve riskler bireysel hasta bazında değerlendirilmelidir.

Tromboz
En az bir ilave kardiyovasküler risk faktörü olan elli yaş ve üzerindeki romatoid artrit hastalarında tofasitinib (başka bir JAK inhibitörü) ile yapılan büyük, randomize, aktif kontrollü bir çalışmada, derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) dahil olmak üzere venöz tromboembolik olayların (VTE) doza bağlı oranı TNF inhibitörlerine kıyasla tofasitinib ile daha yüksek olmuştur.

INREBIC alan hastalarda derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboli (PE) olayları bildirilmiştir. INREBIC ile tedaviye başlamadan veya tedaviye devam etmeden önce, özellikle kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda yararlar ve riskler bireysel hasta bazında değerlendirilmelidir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4 "Majör kardiyovasküler olaylar (MACE)").

Kardiyovasküler veya malignite risk faktörleri dışında bilinen VTE risk faktörlerine sahip hastalarda INREBIC dikkatlice kullanılmalıdır. Kardiyovasküler veya malignite risk faktörleri dışındaki VTE risk faktörleri, önceki VTE'yi, majör cerrahi geçiren hastaları, immobilizasyonu, kombine hormonal kontraseptiflerin veya hormon replasman tedavisinin kullanımını ve kalıtsal pıhtılaşma bozukluğunu içerir.

INREBIC tedavisi sırasında hastalar VTE riskindeki değişiklikleri değerlendirmek için periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidir.

VTE belirtileri ve semptomları olan hastalar en kısa sürede değerlendirilmeli ve VTE şüphesi olan hastalarda dozdan bağımsız olarak INREBIC tedavisi kesilmelidir.

Sekonder maligniteler
En az bir ilave kardiyovasküler risk faktörü olan elli yaş ve üzerindeki romatoid artrit hastalarında tofasitinib (başka bir JAK inhibitörü) ile yapılan büyük, randomize, aktif kontrollü bir çalışmada, TNF inhibitörlerine kıyasla tofasitinib ile özellikle akciğer kanseri, lenfoma ve melanom dışı cilt kanseri (NMSC) olmak üzere daha yüksek malignite oranı gözlenmiştir.

INREBIC dahil JAK inhibitörleri alan hastalarda lenfoma ve diğer maligniteler bildirilmiştir.

INREBIC ile tedaviye başlamadan veya tedaviye devam etmeden önce, özellikle altmış beş yaş ve üzerindeki hastalarda ve halen veya geçmişte uzun süredir sigara içen hastalarda, yararlar ve riskler bireysel hasta bazında değerlendirilmelidir.

Özel popülasyonlar

Geriyatrik popülasyon:
Yetmiş beş yaş ve üzeri yaş grubundaki deneyim sınırlıdır. Klinik çalışmalarda, INREBIC ile tedavi edilen hastaların %13,8'i (28/203) yetmiş beş yaş ve üzeriydi ve ciddi advers reaksiyonlar ile tedavinin kesilmesine yol açan advers reaksiyonlar çok sık meydana gelmişti.

Yardımcı Maddeler:
Bu tıbbi ürün doz başına 1 mmol'den az sodyum (23 mg) içermektedir, yani esasen sodyum içermez.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlerin fedratinib üzerindeki etkileri

Fedratinib, CYP3A4'ün baskın katkısı ile CYP2C19 ve flavin içeren monooksijenazların (FMO'lar) daha az katkısıyla *in vitro* olarak birçok CYP tarafından metabolize edilmektedir.

Güçlü ve orta derece CYP3A4 inhibitörleri
Ketokonazolün (güçlü CYP3A4 inhibitörü: günde iki kez 200 mg) tek doz fedratinibin (300 mg) ile eşzamanlı kullanımı, sıfırdan sonsuza (EAA_{sonsuz}) kadar plazma konsantrasyonu zaman eğrisi altındaki fedratinib alanını yaklaşık 3 kat artırmıştır (bkz. Bölüm 4.2).

Fizyolojik temelli farmakokinetik (PBPK) simülasyonlarına dayanarak, günde bir kez 400 mg fedratinib ile orta derecede CYP3A4 inhibitörleri, eritromisin (günde üç kez 500 mg) veya diltiazem (günde iki kez 120 mg) birlikte uygulanmasının, kararlı durumda fedratinib EAA değerini sırasıyla 1,2 ve 1,1 kat artıracağı tahmin edilmektedir. Orta derecede bir CYP3A4 inhibitörünün uzun süreli birlikte uygulanmasından sonraki advers reaksiyonlar göz ardı edilemez.

CYP3A4 ve CYP2C19'un eşzamanlı inhibisyonu
Flukonazolun (CYP3A4 ve CYP2C19 ikili inhibitörü, günde 200 mg) tek doz fedratinib (100 mg) ile birlikte uygulanması, fedratinibin EAA_{sonsuz} değerini 1,7 kat artırmıştır. PBPK simülasyonlara göre, flukonazolun (günde 200 mg) ile günde 400 mg fedratinibin birlikte uygulanmasının kararlı durumda fedratinib EAA değerini 1,5 kat artırdığı hesaplanmıştır. Fedratinib maruziyetindeki potansiyel artış nedeniyle CYP3A4 ve CYP2C19 ikili inhibitörleri eşzamanlı alan hastalar daha yakın güvenlilik takibine ve, gerekirse, INREBIC dozunda advers reaksiyonlara dayalı doz düzenlemelerine gereksinim duyabilir (bkz. Bölüm 4.2).

Güçlü ve orta derece CYP3A4 indükleyiciler
Rifampisinin (güçlü CYP3A4 indükleyicisi: günde bir kez 600 mg) veya efavirenzin (orta derece CYP3A4 indükleyicisi: günde bir kez 600 mg) tek doz fedratinible birlikte uygulanması fedratinib EAA_{sonsuz} değerini sırasıyla %80 veya %50 azaltmıştır.

Proton pompası inhibitörleri
Pantoprazolün (proton pompası inhibitörü: günde 40 mg) tek doz fedratinib (500 mg) ile birlikte uygulanması fedratinib EAA_{sonsuz} değerini klinik açıdan anlamlı olmayan ölçüde (1,15 kat) arttırmıştır. Bu nedenle, gastrik pH değerindeki bir artışın fedratinib maruziyeti üzerinde klinik açıdan anlamlı etkiye sahip olması beklenmemekte ve fedratinibin gastrik pH değerini arttıran maddelerle birlikte uygulanması için doz ayarlaması gerekmemektedir.

Fedratinibin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkisi

Enzimler üzerindeki etkileri: CYP3A4, CYP2C19 ya da CYP2D6 substratları
Fedratinibin CYP3A4 substratı, midazolam (2 mg), CYP2C19 substratı, omeprazol (20 mg) ve CYP2D6 substratı olan metoprolol (100 mg) ile birlikte uygulanması midazolam, omeprazol ve metoprolol EAA_{sonsuz} değerini sırasıyla 3,8, 2,8 ve 1,8 kat ve pik konsantrasyonları (C_{maks}) 1,8, 1,1 ve 1,6 kat arttırmaktadır. Bu nedenle, CYP3A4, CYP2C19 veya CYP2D6 substratları olan tıbbi ürünlerin doz düzenlemeleri, gerektiğinde güvenlilik ve etkililik yakından izlenerek yapılmalıdır.

Taşıyıcılar üzerindeki etkiler
İn vitro çalışmalarda, fedratinib P-glikoprotein (P-gp), meme kanseri direnç proteini (BCRP), MATE1, MATE2-K, organik anyon taşıyıcı polipeptid (OATP)1B1, OATP1B3 ve OCT2'yi inhibe etmektedir. Fedratinibin tek bir dozunun (600 mg) tek bir doz digoksin (P-gp substratı: 0,25 mg), rosuvastatin (OATP1B1/1B3 ve BCRP substratı: 10 mg) ve metformin (OCT2 ve MATE1/2-K substratı: 1000 mg) ile birlikte uygulanması, digoksin, rosuvastatin ve metformin EAA_{sonsuz} değerlerini klinik olarak anlamlı şekilde etkilememiştir. Metforminin renal klirensi, fedratinib varlığında %36 oranında azalmıştır. Metforminin, fedratinib varlığında glikoz düşürücü farmakodinamik etkisinin azaldığı, glikoz EAA_{0-3sa} değerinin %17 oranında yükseldiği görülmektedir. OCT2 ve MATE1/2-K yoluyla renal olarak atılan ajanlar için dikkatli olunmalı ve gerektiğince doz düzenlemeleri yapılmalıdır.

Hematopoetik büyüme faktörleri
Fedratinib ile hematopoetik büyüme faktörlerinin eşzamanlı kullanımı incelenmemiştir. Fedratinib ile JAK inhibisyonunun hematopoetik büyüme faktörlerinin etkililiğini azaltıp azaltmadığı veya hematopoetik büyüme faktörlerinin fedratinibin etkililiğini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Üreme potansiyeli olan kadınlara INREBIC kullanırken hamile kalmaktan kaçınmaları ve INREBIC ile tedavi sırasında ve son dozdan sonra en az 1 ay boyunca etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları tavsiye edilmelidir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda INREBIC kullanımına ilişkin veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Bu çalışmalardaki maruziyet, önerilen dozda insan maruziyetinden daha düşüktür. Etki mekanizmasına bağlı olarak INREBIC fetal hasara neden olabilir. INREBIC, hamile sıçanlarda ve tavşanlarda klinik olarak ilgili maruziyetlerde embriyo-fetal mortaliteye ve teratojeniteye neden olduğu görülen bir ilaç sınıfı olan JAK inhibitörlerine aittir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

INREBIC gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). INREBIC gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince (ve tedavinin ardından en az 1 ay boyunca) etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

INREBIC hamilelik döneminde kullanılırsa veya hasta bu tıbbi ürünü kullandığı sırada hamile kalırsa, hasta fetüs için potansiyel risk konusunda bilgilendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

Fedratinib veya metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Anne sütü ile beslenen bebeklere yönelik risk dışlanamaz.

Kadınlar INREBIC tedavileri süresince ve INREBIC tedavisinin son dozunu takiben en az 1 ay boyunca emzirmemelidirler.

Üreme yeteneği/Fertilite

Fedratinibin insan fertilitesi üzerindeki etkilerine ilişkin herhangi bir veri yoktur. Klinik açıdan anlamlı maruziyet düzeylerinde hayvanlarda fertilite üzerindeki etkilere ilişkin veri bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

INREBIC araç ve makine kullanımı üzerinde çok düşük etkiye sahiptir. INREBIC aldıktan sonra baş dönmesi yaşayan hastalar, araç veya makine kullanmaktan kaçınmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti
INREBIC'in genel güvenlilik bilgisi Faz 1, 2 ve 3 klinik çalışmalarda sürekli INREBIC dozları alan 608 hastada değerlendirilmiştir.

Primer ya da sekonder miyelofibrozis (JAKARTA, JAKARTA2, ARD11936)
Primer miyelofibrozis (MF), polisitemi vera sonrası miyelofibrozis (post-PV MF) veya esansiyel trombositemi sonrası miyelofibrozis (post-ET MF) olan hastalar üzerindeki klinik çalışmalarda, daha önce ruksolitinibe maruz kalan hastalar (N = 97; JAKARTA2) dahil olmak üzere INREBIC 400 mg (N = 203) ile tedavi edilenlerde ortalama maruziyet 35,6 hafta (aralık 0,7 ila 114,6 hafta) ve başlatılan ortalama kür sayısı (1 kür = 28 gün) 9 kürdü. 203 hastanın yüzde altmış üçü 6 ay veya daha uzun süre, %38'i 12 ay veya daha uzun süre maruz kalmıştır.

Klinik çalışmalarda 400 mg INREBIC dozu ile tedavi edilen 203 MF hastası arasında en sık görülen hematolojik olmayan yan etkiler diyare (%67,5), bulantı (%61,6) ve kusma (%44,8) şeklindeydi. Laboratuvar değerlerine göre en sık görülen hematolojik advers reaksiyonlar anemi (%99) ve trombositopeni idi (%68,5). 400 mg ile tedavi edilen MF hastalarında en sık görülen ciddi advers reaksiyonlar anemi (laboratuvar değerlerine değil, bildirilen advers olaylara göre %2,5) ve diyare (%1,5) idi. 400 mg INREBIC alan hastaların %24'ünde nedensellikten bağımsız olarak advers olay nedeniyle tedavi kalıcı olarak kesilmiştir.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi
Tüm tedavi süresi boyunca klinik çalışmalarda görülen advers reaksiyonlar MedDRA sistem organ sınıfına göre listelenmiştir. Her bir sistem organ sınıf içerisinde advers reaksiyonlar sıklıklarına göre ilk önce en sık reaksiyonlar olacak şekilde sıralanmaktadır. Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Çok yaygın: İdrar yolu enfeksiyonu

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Çok yaygın: Anemi[a], trombositopeni[a], nötropeni[a], kanama[b]

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Çok yaygın: Lipaz artışı[a], amilaz artışı[a]

Sinir sistemi hastalıkları
Çok yaygın: Baş ağrısı
Yaygın: Wernicke ensefalopatisi, baş dönmesi

Vasküler hastalıklar
Yaygın: Hipertansiyon

Göz hastalıkları
Yaygın: Üveit[c]

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın: Diyare, kusma, bulantı, kabızlık
Yaygın: Dispepsi

Hepato-bilier hastalıklar
Çok yaygın: Alanin aminotransferaz artışı[a], aspartat aminotransferaz artışı[a]

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Çok yaygın: Kas spazmları
Yaygın: Kemik ağrısı, ekstremitede ağrı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Çok yaygın: Kan kreatininde artış[a]
Yaygın: Dizüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Çok yaygın: Yorgunluk/Asteni

Laboratuvar değerlendirmeleri
Yaygın: Kilo artışı

MedDRA = Ruhsatlandırma faaliyetlerine yönelik tıp sözlüğü
SMQ = Standart MedDRA Sorgusu (bir tıbbi kavramı yakalamak üzere birkaç MedDRA tercih edilen teriminden oluşan bir grup).
[a] Sıklık, laboratuvar değerini esas almaktadır.
[b] Kanama, klinik müdahale gerektiren trombositopeni ile ilişkili herhangi bir türü içerir. Kanama, MedDRA kullanılarak değerlendirilir.
SMQ hemoraji terimleri (geniş kapsamlı).
[c] Onay sonrası klinik çalışmalarda gözlenen advers reaksiyonlar.

Seçilen advers reaksiyonların açıklaması

Wernicke ensefalopatisi dahil olmak üzere ensefalopati
Klinik çalışmalarda INREBIC ile tedavi edilen hastaların %1,3'ünde (8/608) kanıtlanmış 1 Wernicke vakası dahil olmak üzere ciddi ensefalopati vakaları bildirilmiştir; 7 hasta, nörolojik bulguların başlamasından önce günde 500 mg INREBIC kullanıyordu ve malnütrisyon, gastrointestinal advers olaylar ve tiamin eksikliğine yol açabilecek diğer risk faktörleri gibi eğilim yaratan faktörlere sahipti. 400 mg INREBIC ile tedavi edilen bir hastada hepatik ensefalopati olduğu belirlenmiştir. Bir ölümcül vaka (1/608; %0,16) dışında, hafıza kaybı, bilişsel bozukluk ve baş dönmesi gibi bazı artık nörolojik semptomlar görülen olayların çoğu düzelmiştir. Bu, başka bir endikasyon için bir çalışmada 500 mg fedratinib alan baş ve boyun kanseri, beyin metastazı, yeme güçlüğü ve kilo kaybı olan bir hastaydı (izlem ve yönetim kılavuzu için Bölüm 4.2 ve 4.4'e ve bölüm 4.9'a bakınız).

Mevcut en iyi tedaviye (BAT) karşı INREBIC ile yapılan randomize kontrollü pazarlama sonrası çalışmada (FEDR MF 002), normalin alt sınırının (<70 nmol/L) altındaki tiamin seviyelerinin insidansı BAT için %4,5 olurken INREBIC için %20,9 olmuştur. Çalışmada <30 nmol/L tiamin seviyeleri gözlenmemiştir. INREBIC'e başlandıktan sonra ilk düşük tiamin seviyesine kadar geçen medyan süre 29,5 gün olmuştur. INREBIC alan katılımcılarda düşük tiamin seviyelerinin sıklığı, günde 100 mg oral tiamin takviyesi alanlarda %4,8 olurken, tiamin takviyesi almayanlarda %23,9 olmuştur.

Gastrointestinal toksisite
Bulantı, kusma ve diyare, INREBIC tedavisi gören hastalarda en sık görülen advers reaksiyonlardır. 400 mg INREBIC ile tedavi edilen MF hastalarında, hastaların %68'inde diyare, %62'sinde bulantı ve %45'inde kusma meydana gelmiştir. Sırasıyla hastaların %5, %0,5 ve %2'sinde 3. Derece diyare, bulantı ve kusma meydana gelmiştir. Herhangi bir bulantı, kusma ve diyarenin başlangıcına kadar geçen medyan süre 2 gün olup, vakaların %75'i tedavinin

başlamasından sonra 3 hafta içerisinde meydana gelmiştir. Gastrointestinal toksisiteye bağlı doz kesilmeleri ve azaltmaları sırasıyla hastaların %11 ve %9'unda bildirilmiştir. Hastaların %4'ünde gastrointestinal toksisiteye bağlı olarak 400 mg INREBIC kalıcı olarak kesilmiştir (izlem ve yönetim kılavuzu için Bölüm 4.2 ve 4.4'e bakınız).

Anemi
400 mg INREBIC ile tedavi edilen primer veya sekonder miyelofibrozisli hastalarda, hastaların %52'sinde 3. Derece anemi gelişmiştir. 3. Derece aneminin başlangıcına kadar geçen medyan süre 60 gün olup, vakaların %75'i tedavinin başlamasından sonra 4 ay içerisinde meydana gelmiştir. 400 mg INREBIC ile tedavi edilen hastaların %58'i alyuvar transfüzyonları almıştır ve hastaların %1,5'inde anemiye bağlı olarak 400 mg INREBIC kalıcı olarak kesilmiştir (izlem ve yönetim kılavuzu için Bölüm 4.2 ve 4.4'e bakınız).

Trombositopeni
400 mg INREBIC ile tedavi edilen primer veya sekonder miyelofibrozisli hastalarda, hastaların sırasıyla %14 ve %9'unda 3. Derece ve 4. Derece tromobositopeni gelişmiştir. 3. veya 4. Derece tromobositopeninin başlangıcına kadar geçen medyan süre yaklaşık 70 gün olup, vakaların %75'i tedavinin başlamasından sonra 7 ay içerisinde meydana gelmiştir. 400 mg INREBIC tedavisi gören hastaların %9'u trombosit transfüzyonları almıştır. Hastaların %11'inde klinik müdahale gerektiren kanama (trombositopeni ile ilişkili) meydana gelmiştir. Hastaların %3'ünde trombositopeniye bağlı olarak tedavi kalıcı olarak kesilmiştir (izlem ve yönetim kılavuzu için Bölüm 4.2 ve 4.4'e bakınız).

Nötropeni
Hastaların %3,5'inde 4. Derece nötropeni ve hastaların %0,5'inde nötropeniye bağlı doz kesilmesi bildirilmiştir (izlem ve yönetim kılavuzu için Bölüm 4.2 ve 4.4'e bakınız).

Hepatik toksisite
400 mg INREBIC ile tedavi edilen hastalarda ALT ve AST artışı görülenlerin oranları sırasıyla tüm dereceler için %52 ve %59, Derece 3 veya 4 için %3 ve %2'dir.Herhangi bir Derece transaminaz artışının başlangıcına kadar geçen medyan süre yaklaşık 1 ay olup, vakaların %75'i tedavinin başlamasından sonra 3 ay içerisinde meydana gelmiştir (izlem ve yönetim kılavuzu için Bölüm 4.2 ve 4.4'e bakınız).

Plazma amilaz/lipaz düzeylerinde artış
INREBIC tedavisi gören MF hastalarının sırasıyla %24 ve %40'ında amilaz ve/veya lipaz (tüm Dereceler) artışları meydana gelmiştir. Bu olayların büyük kısmı 1. veya 2. Derece olup, sırasıyla %2,5 ve %12'sinde Derece 3/4'tü (bkz. Bölüm 4.2). Herhangi bir Derecedeki amilaz ya da lipaz artışının başlangıcına kadar geçen medyan süre 16 gün olup, vakaların %75'i tedavinin başlamasından sonra 3 ay içerisinde meydana gelmiştir. 400 mg INREBIC alan hastaların %1,0'inde artan amilaz ve/veya lipaz nedeniyle tedavi kalıcı olarak kesilmiştir (izlem ve yönetim kılavuzu için Bölüm 4.2 ve 4.4'e bakınız).

Plazma kreatinin düzeylerinde artış
400 mg INREBIC alan MF hastalarının %74'ünde kreatinin artışları (tüm Dereceler) meydana gelmiştir. Bu artışlar genellikle asemptomatik Derece 1 veya 2 olaylar olup, hastaların % 3'ünde 3. Derece artışlar gözlenmiştir. Herhangi bir Derecedeki kreatinin artışının başlangıcına kadar geçen medyan süre 27 gün olup, vakaların %75'i tedavinin başlamasından sonra 3 ay içerisinde meydana gelmiştir. Artan kreatinine bağlı doz kesilmeleri ve azaltmaları sırasıyla hastaların %1

ve %0,5'inde bildirilmiştir. 400 mg INREBIC ile tedavi edilen hastaların %1,5'inde artan kreatinin nedeniyle tedavi kalıcı olarak kesilmiştir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Üveit

Ruhsat sonrası klinik çalışmadan elde edilen birleştirilmiş verilerde INEBIC'e maruz kalan hastaların %4,4'ünde gözlemlenmiştir. FREEDOM (tek kollu) çalışmasında 38 hastanın hiçbirinde (%0) üveit görülmemiştir. FREEDOM2 (kontrollü) çalışmasında INREBIC (fedratinib) kolunda 182 hastanın 5'inde (%3), kontrol kolunda ise 67 hastanın hiçbirinde (%0) üveit görülmemiştir. FEDRMF003 (tek kollu) çalışmasında ise 31 hastanın 6'sında (%19) üveit gelişmiştir. Not olarak, FEDRMF003 çalışmasının yalnızca Japon hastalarda gerçekleştirildiği belirtilmelidir.

Genel olarak, üveit gelişen 11 hastanın 3'ü (%27) bu nedenle tedaviyi bırakmıştır. Üveit gelişen hastaların çoğunda (%55) birden fazla atak yaşanmıştır; atakların %60'ı derece 1-2, %40'ı ise derece 3-4 şiddetindedir. Atakların %75'inde topikal steroid tedavisi yeterli olurken, %25'inde sistemik steroid tedavisi gerekmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

INREBIC doz aşımı ile ilgili deneyim sınırlıdır. Miyelofibrozis hastalarında INREBIC'in klinik çalışmaları sırasında, dozlar kazara 800 mg'daki 1 aşırı doz dahil olmak üzere günde 600 mg'a çıkarılmıştır. 400 mg'ın üzerindeki dozlarda, gastrointestinal toksisite, yorgunluk ve baş dönmesinin yanı sıra anemi ve trombositopeni daha yaygın olarak ortaya çıkma eğilimindeydi. Birleştirilmiş klinik çalışmaların verilerinde, Wernicke ensefalopatisini içeren ensefalopati 500 mg'lık dozlarla ilişkilendirilmiştir. Doz aşımı durumunda, başka INREBIC uygulanmamalıdır; kişi klinik olarak izlenmeli ve klinik olarak belirtildiği şekilde destekleyici önlemler alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, protein kinaz inhibitörleri, Janus-ilişkili kinaz inhibitörleri
ATC kodu: L01EJ02

Etki mekanizması
Fedratinib, yabanıl tipte ve mutasyonel olarak aktive edilmiş Janus İlişkili Kinaz 2 (JAK2) ve FMS benzeri tirozin kinaz 3'e (FLT3) karşı aktiviteye sahip bir kinaz inhibitörüdür. Fedratinib, JAK1, JAK3 ve TYK2 aile üyelerine göre JAK2 için daha yüksek inhibitör aktiviteye sahip bir JAK2 seçici inhibitörüdür. Fedratinib, transkripsiyon (STAT3/5) proteinlerinin sinyal dönüştürücü ve aktivatörünün JAK2 aracılı fosforilasyonunu azaltmış, *in vitro* ve *in vivo* malign hücre proliferasyonunu inhibe etmiştir.

Farmakodinamik etkiler
Fedratinib, miyelofibrozis hastalarından alınan tam kanda sitokin kaynaklı sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (STAT3) fosforilasyonunu inhibe etmektedir. 300, 400 veya 500 mg tek bir fedratinib dozu uygulaması 24 saatte neredeyse taban çizgisine dönen değerler ile dozlamadan yaklaşık 2 saat sonra STAT3 fosforilasyonunun maksimum inhibisyonu ile sonuçlanmıştır. Günlük 300, 400 veya 500 mg fedratinib uygulamasıyla, 1. Kür 15. günde kararlı durumda FK'de benzer inhibisyon seviyeleri elde edilmiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik
Miyelofibrozisli hastalarda iki önemli klinik çalışma (JAKARTA ve JAKARTA2) gerçekleştirilmiştir. JAKARTA, daha önce JAK inhibitörü kullanmamış hastalarda yapılan randomize, plasebo kontrollü bir Faz 3 çalışmasıdır. JAKARTA2, ruksolitinib ile tedavi edilen hastalarda tek kollu bir çalışmadır.

JAKARTA: Daha önce JAK inhibitörü kullanmamış miyelofibrozis hastaları
JAKARTA, orta-2 veya yüksek riskli, miyelofibrozis, post-polisitemi vera miyelofibrozis veya post-esansiyel trombositemi miyelofibrozisli, splenomegali ve 50 x 10^9/L veya daha fazla trombosit sayısı bulunan hastalarda yapılan çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir Faz 3 çalışmasıydı. Toplam 289 hasta, en az 24 hafta boyunca (6 x 28 günlük kürler) günde bir kez INREBIC 500 mg (N = 97), 400 mg (n = 96) veya plasebo (n = 96) almak üzere randomize edilmiştir. Plasebo hastaları 24 hafta sonra aktif tedaviye geçiş yapabilmiştir. 400 mg'lık dozun, 500 mg'lık dozdan daha iyi tolere edildiği görülmüştür; 400 mg kolunda daha az hastada, 3. veya 4. Derece tedaviyle ortaya çıkan advers olaylar (TEAE'ler), dozun azaltılmasına veya dozun kesilmesine yol açan TEAE'ler ve tedavinin kalıcı olarak bırakılmasına yol açan TEAE'ler bildirilmiştir. Hastaların yüzde elli dokuzu (%59) erkekti ve medyan yaş 65 yaştı (aralık 27 ila 86 yaş), hastaların %40'ı 65 ile 74 yaşları arasında ve hastaların %11'i en az 75 yaşındaydı. Hastaların yüzde altmış dördünde (%64) primer MF, %26'sında post-polisitemi vera MF ve %10'unda post-esansiyel trombositemi MF vardı. Hastaların yüzde elli ikisinde (%52) orta-2 risk ve %48'inde yüksek riskli hastalık vardı. Medyan hemaglobin sayımı başlangıçta 10,2 g/dL idi (aralık 4,5 ila 17,4 g/dL). Ortalama trombosit sayımı 213,5 x 10^9/L (aralık 23 ila 1155 x 10^9/L) idi; hastaların %16,3'ünde trombosit sayımı <100 x 10^9/L ve %83,7'sinde trombosit sayımı ≥ 100 x 10^9/L idi. Hastaların başlangıçta palpe edilebilen ortalama dalak uzunluğu 15 cm (aralık 4 ila 40 cm) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile ölçülen medyan dalak hacmi başlangıçta 2568 mL (316 ila 8244 mL aralığında) idi. (Medyan normal dalak hacmi yaklaşık 215 mL'dir).

Primer etkililik sonlanım noktası, 4 hafta sonrasında teyit edilen, MRI ya da BT ile ölçüldüğü gibi, başlangıçtan 24. Haftaya (6. Kürün sonuna) kadar dalak hacminde ≥%35 azalmaya ulaşan hastaların oranıydı.

Önemli sekonder sonlanım noktası, modifiye Miyelofibrozis Semptomları Değerlendirme Formu (MFSAF) v2.0 günlüğü ile ölçüldüğü üzere, başlangıçtan 6. Kürün sonuna kadar Toplam Semptom Skorunda (TSS) %50 veya daha fazla azalma olan hastaların oranıydı.

Dalak hacminde azalma analizleri Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3: Faz 3 JAKARTA çalışmasında (tedavi amaçlı (ITT) Popülasyon), başlangıçtan 6. kürün sonuna kadar dalak hacminde azalma sağlayan hastaların yüzdesi

6. Kürün sonunda dalak hacmi ve dalak boyutu	INREBIC400 mg N = 96 n (%)	Plasebo N = 96 n (%)
Dalak hacmi		
6. kür sonunda dalak hacminde %35 veya daha fazla azalma olan hastaların sayısı (%)	45 (46,9)	1 (1)
%95 güven aralığı	36,9, 56,9	0, 3,1
p-değeri	p < 0,0001	
6. kür sonunda dalak hacminde %35 veya daha fazla azalma olan hastaların sayısı (%) (4 hafta sonraki takip taramasında)	35 (36,5)	1 (1)
%95 güven aralığı	26,8, 46,1	0, 3,1
p-değeri	p < 0,0001	

INREBIC 400 mg grubundaki hastaların daha yüksek orandaki bir kısmı, JAK^{V617F} mutasyonunun varlığına veya yokluğuna bakılmaksızın dalak hacminde başlangıca göre %35 veya daha fazla azalma sağlamıştır.

Kaplan-Meier tahminlerine göre, dalak yanıtının medyan süresi INREBIC 400 mg grubu için 18,2 aydı.

Modifiye MFSAF, MF ile ilişkili 6 temel semptom içeriyordu: gece terlemeleri, kaşıntı, abdominal rahatsızlık, erken doyma, sol tarafta kaburga altında ağrı ve kemik veya kas ağrısı. Semptomlar 0'dan (yok) 10'a (akla gelebilecek en kötü) kadar olan bir ölçekte ölçülmüştür.

6. Kür sonunda TSS'de %50 veya daha fazla azalma olan hastaların yüzdesi (%95 güven aralığı) INREBIC 400 mg kolunda %40,4 (36/89, %95 GA: %30,3, %50,6) ve plasebo kolunda %8,6 (7/81, % 95 GA: %2,5, %14,8) idi.

JAKARTA2: Daha önce ruksolitinib tedavisi almış miyelofibrozis hastaları

JAKARTA2, önceden ruksolitinibe maruz kalmış, semptomlu orta-1, orta-2 veya yüksek riskli primer miyelofibrozis, post-polisitemi vera miyelofibrozis veya post esansiyel trombositemi miyelofibrozisli, splenomegali ve 50 x 10^9/L veya daha fazla trombosit sayısı bulunan hastalarda yapılan çok merkezli, açık etiketli, tek kollu bir çalışmadır. Çalışmaya önceden ağır şekilde tedavi almış toplam 97 hasta (hastaların %79'u daha önce 2 veya daha fazla tedavi almış ve %13'ü daha önce 4 veya daha fazla tedavi almıştır) dahil edilmiş ve 600 mg'a kadar doz artırımı seçeneği ile günde bir kez 400 mg INREBIC ile tedavi görmeye başlamışlardır. Hastaların yüzde elli beşi (%55) erkekti ve medyan yaş 65 yaştı (aralık 38 ila 83 yaş), hastaların %46'sı 65 ile 74 yaşları arasında ve hastaların %17'si en az 75 yaşındaydı. Hastaların yüzde elli beşinde (%55) primer MF, %26'sında post-polisitemi vera MF ve %19'unda post-esansiyel trombositemi MF vardı. Hastaların yüzde 16'sında (%16) semptomlu orta-1, %49'unda orta-2 ve %35'inde yüksek riskli hastalık bulunuyordu. Medyan hemaglobin sayımı başlangıçta 9,8 g/dL idi (aralık 6,8 ila 15,3 g/dL). Ortalama trombosit sayımı başlangıçta 147 x 10^9/L (aralık 48 ila 929 x 10^9/L) idi; hastaların %34'ünde trombosit sayımı 100 x 10^9/L'den az ve %66'ında trombosit sayımı 100 x 10^9/L veya daha fazla idi. Hastaların başlangıçta palpe edilebilen

ortalama dalak uzunluğu 18 cm (aralık 5 ila 36 cm) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile ölçülen medyan dalak hacmi başlangıçta 2893,5 mL (737 ila 7815 mL aralığında) idi.

Önceki ruksolitinib maruziyetinin medyan süresi 10,7 aydı (aralık: 0,1 – 62,4 ay). Hastaların yüzde yetmiş biri (%71) çalışmaya girmeden önce günde bir kez 30 mg ya da 40 mg ruksolitinib dozu almıştır.

Primer etkililik sonlanım noktası, MRG ya da BT ile ölçüldüğü gibi başlangıçtan 6. Kürün sonuna kadar dalak hacminde %35 veya daha fazla azalmaya ulaşan hastaların oranıydı.

Primer sonlanım noktası için, 6. kürün sonunda 400 mg dozda MRI veya BT ile dalak hacminde %35 veya daha fazla azalma sağlanan hastaların yüzdesi (%95 güven aralığı) %22,7 idi (22/97, %95 GA: %14,8 – %32,3).

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Kurumu, miyelofibrozis tedavisinde pediatrik popülasyonun tüm alt gruplarında INREBIC ile yapılan çalışmalardan elde edilen bulguların sunulması zorunluluğundan feragat etmiştir (pediyatrik kullanıma ilişkin bilgiler için bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:
Günde bir kez 300 mg ila 500 mg (önerilen 400 mg dozun 0,75 ila 1,25 katı) fedratinib, geometrik ortalama fedratinib C_{maks} ve plazma konsantrasyonu zaman süresi eğrisinin altındaki alanda (EAA_{tau}) dozla orantılı bir artışa neden olmaktadır. Ortalama kararlı durum seviyelerine günde bir kez dozlamın 15 günü içerisinde ulaşılmıştır. Ortalama birikim oranları, 3 ila 4 kat arasında değişen, primer MF, PV sonrası MF veya ET sonrası MF bulunan yetişkin hastalarda benzerdir.

Günde bir kez 400 mg dozda, hastalarda geometrik ortalama (varyasyon katsayısı, %CV) fedratinib $C_{maks,ss}$ 1804 ng/mL (% 49) ve $EAA_{tau,ss}$ 26870 ng.sa/mL'dir (% 43).

Günde bir kez 400 mg oral uygulamanın ardından, fedratinib hızla emilerek 3 saat içerisinde kararlı durumda C_{maks} değerine ulaşılır (aralık: 2 ila 4 saat). İnsanlarda kütle denge çalışmasına dayanarak, fedratinibin oral emiliminin yaklaşık %63 – 77 olacağı düşünülmektedir.

Düşük yağlı, düşük kalorili (toplam 162 kalori: %6 yağ, %78 karbonhidrat ve %16 protein) ya da yüksek yağlı, yüksek kalorili (toplam 815 kalori: %52 yağ, %33 karbonhidrat ve %15 protein) öğün tek bir 500 mg fedratinib dozunun EAA_{sonsuz} değerini %24'e ve C_{maks} değerini %14'e kadar artırmıştır.

Bu nedenle, besinler ile fedratinibin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki gözlenmediğinden, fedratinib aç veya tok karnına alınabilir. Yüksek oranda yağ içeren bir öğünle birlikte alınması, bulantı ve kusma insidansını azaltabildiğinden fedratinibin yemekle birlikte alınması önerilir.

Dağılım:
Kararlı durumda ortalama fedratinib dağılım hacmi, miyelofibrozisli hastalarda günde bir kez 400 mg dozda 1770 L'dir, bu durum geniş doku dağılımını düşündürmektedir. Fedratinibin insan plazma proteinlerine bağlanma oranı, çoğunlukla α1-asit glikoproteine olmak üzere yaklaşık %95'tir.

Biyotransformasyon:
Fedratinib, CYP3A4'ün baskın katkısı ile CYP2C19 ve FMO'ların daha az katkısıyla *in vitro* olarak birçok CYP tarafından metabolize edilmektedir.

Fedratinib, radyoaktif etiketli fedratinibin oral uygulamasından sonra sistemik dolaşımda baskın entiti (plazma radyoaktivitesinin yaklaşık %80'i) olmuştur. Metabolitlerin hiçbiri, plazmadaki toplam ana maddeye bağlı maruziyetin %10'undan fazlasını oluşturmamaktadır.

Eliminasyon:
Tek bir oral radyoaktif işaretli fedratinib dozunun ardından, eliminasyon öncelikle metabolizma yoluyla olmuş ve radyoaktivitenin yaklaşık %77'si dışkıyla ve yaklaşık sadece %5'i idrarla atılmıştır. Değişmeyen ana madde, *dışkıdaki* ana bileşendir ve ortalama olarak sırasıyla dışkı ve idrardaki dozun yaklaşık %23 ve %3'ünü oluşturmaktadır.

Fedratinib farmakokinetiği, miyelofibrozisli hastalarda 41 saatlik etkin yarılanma ömrü, yaklaşık 114 saatlik terminal yarılanma ömrü ve 13 L/sa (%51) olarak görünen klirens (CL/F) (% CV) ile birlikte bifazik dağılım ile karakterize edilmektedir.

Doğrusallık /doğrusal olmayan durum:
Konu hakkında bilgi bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş, Ağırlık, Cinsiyet ve Irk
452 hastadan elde edilen kümülatif verilerin popülasyon farmakokinetiği analizinde, yaşa (65-74 yaş arası 170 hasta, 75-84 yaş arası 54 hasta, 85 yaş ve üzeri 4 hastayı kapsayan analiz), vücut ağırlığına (40 ila 135 kg), cinsiyete (249 erkek ve 203 kadını kapsayan analiz) ve ırka (399 Beyaz, 7 Siyah, 44 Asyalı ve 2 diğerini kapsayan analiz) göre fedratinibin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki gözlenmemiştir.

Böbrek Yetmezliği:
300 mg'lık tek bir fedratinib dozunun ardından, fedratinib EAA_{sonsuz} normal böbrek fonksiyonu olan gönüllülere (C-G ile CLcr ≥ 90 mL/dak) kıyasla orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (C-G ile CLcr 30 mL/dak ila 59 mL/dak) 1,5 kat ve şiddetli böbrek yetmezliği (C-G ile CLcr 15 mL/dak ila 29 mL/dak) olanlarda 1,9 kat artmıştır.

452 hastadan alınan kümülatif verilerin popülasyon farmakokinetiği analizinde, hafif böbrek yetmezliği (60 mL/dak ≤ CLcr <90 mL/dak olarak tanımlanan) ile ilgili olarak fedratinibin farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etki gözlenmemiştir.

Karaciğer Yetmezliği:
Tek bir oral 300 mg fedratinib dozunun güvenliliği ve farmakokinetiği, normal karaciğer fonksiyonuna sahip ve hafif karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf A) olan gönüllülerde yapılan bir çalışmada değerlendirilmiştir. Normal karaciğer fonksiyonuna sahip gönüllülere

kıyasla hafif karaciğer yetmezliği olan gönüllülerde fedratinibin farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etki gözlenmemiştir.

452 hastadan alınan kümülatif verilerin popülasyon farmakokinetiği analizinde, hafif (toplam bilirubin ≤ ULN ve AST> ULN veya toplam bilirubin 1 ila 1,5 kat ULN ve herhangi bir AST artışı olarak tanımlanan; n=115) veya orta derece (toplam bilirubin> 1,5 ila 3 kat ULN ve herhangi bir AST olarak tanımlanan; n = 17) karaciğer yetmezliği ile ilgili olarak fedratinibin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki gözlenmemiştir.

Fedratinib farmakokinetiği şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf C) olan hastalarda değerlendirilmemiştir (bkz. Bölüm 4.2).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Fedratinib, güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite ve üreme toksisitesi çalışmalarında ve bir karsinojenite çalışmasında değerlendirilmiştir. Fedratinib, 6 aylık Tg.rasH2 transgenik fare modelinde genotoksik ve karsinojenik değildi. Klinik öncesi çalışmalar, klinik açıdan anlamlı dozlarda fedratinibin gastrointestinal sistem veya beyinde tiamin taşınmasını inhibe etmediğini göstermiştir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

Farelerde, sıçanlarda ve köpeklerde 9 aya kadar tekrarlı doz toksisite çalışmalarında, gözlenen ana toksisiteler arasında kemik iliği hipoplazisi; safra kanalı hipertrofisi, nekroz ve proliferasyon; lenfoid atrofi/deplesyon; renal tübüler dejenerasyon/nekroz; gastrointestinal kanal iltihabı; iskelet ve kalp kası dejenerasyonu/nekrozu; akciğerin histiyositik infiltrasyonu; ve pnömoni ve/veya apseler dahil olmak üzere immünosupresyon bulgusu yer alıyordu. Tekrarlı doz toksikoloji çalışmalarında elde edilen en yüksek plazma maruziyetleri, mortalite dahil olmak üzere önemli toksisite ile ilişkilendirilmiştir ve önerilen en yüksek 400 mg dozda hastalarda tolere edilen plazma maruziyetinin altındaydı, bu da insanların fedratinib toksisitelerine karşı klinik öncesi türlerden daha az duyarlı olduğunu düşündürmektedir. Toksikoloji çalışmalarında kullanılan türlerde klinik olarak anlamlı maruziyetlere ulaşılmamıştır, bu nedenle bu çalışmalar, fedratinib ile ilgili klinik açıdan anlamlı güvenlilik verilerinin üretilmesinde sınırlı bir değere sahiptir.

Fertilite ve erken embriyonik gelişim
Fedratinib, erkek veya dişi sıçanlarda östrus döngüsü parametreleri, çiftleşme performansı, doğurganlık, gebelik oranı veya üreme parametreleri üzerinde hiçbir etkiye sahip değildi. Maruziyet (EAA), önerilen günde 400 mg dozda klinik maruziyetin yaklaşık 0,10 ila 0,13 katı olmuştur. Tekrarlı doz toksisite çalışmasında, insanlarda klinik maruziyete yaklaşık olarak eşdeğer maruziyetlerde, fedratinib erkek köpeklerde aspermi, oligospermi ve seminifer tübül dejenerasyonuna neden olmuştur (bkz. Bölüm 4.6).

Embriyo-fetal gelişim
Organogenez sırasında (hamileliğin 6. ila 17. günleri) hamile sıçanlara uygulanan fedratinib, implantasyon sonrası kayıp, düşük fetal vücut ağırlıkları ve iskelet varyasyonları dahil olmak üzere istenmeyen embriyo-fetal etkilerle ilişkilendirilmiştir. Bu etkiler, sıçanlarda, önerilen günlük insan dozu olan 400 mg/gün ile klinik maruziyetin yaklaşık 0,1 katında meydana gelmiştir. Tavşanlarda, fedratinib test edilen en yüksek doz seviyesinde (önerilen günlük insan dozunda klinik maruziyetin yaklaşık 0,08 katı maruziyet) gelişimsel toksisiteye neden olmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği
Silisleşmiş mikrokristalin selüloz (mikrokristalin selüloz (E460) ve susuz kolloidal silika (E551) içerir).
Sodyum stearil fumarat

Kapsül Kabuğu
Jelatin (E441) (sığır kaynaklı)
Titanyum dioksit (E171)
Kırmızı demir oksit (E172)

Baskı mürekkebi
Şellak (E904) (böcek kaynaklı)
Titanyum dioksit (E171)
İzopropil alkol[a]
Bütanol[a]
Polipropilen glikol (E1520)
[a]Baskı sırasında yok olur.

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel önlemler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Nemden korumak için şişeyi sıkıca kapatılmış şekilde saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Polipropilen çocuk emniyet kapaklı ve ısı indüksiyonlu yüksek yoğunluklu polietilen (HDPE) şişe.

Her bir şişe 120 sert kapsül içermektedir ve bir karton ambalaj içinde sunulmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bristol-Myers Squibb İlaçları Inc. İstanbul Şubesi
Sarıyer – İstanbul
Tel: (0212) 335 89 00
Faks: (0212) 286 2496

8. RUHSAT NUMARASI

2024/144

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 20.05.2024
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ