BILAG I

PRODUKTRESUMÉ

▼Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Inrebic 100 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder fedratinibdihydrochloridmonohydrat svarende til 100 mg fedratinib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel.

Rødbrune, uigennemsigtige kapsler 21,4-22,0 mm (str. 0), trykt med ”FEDR” på overdelen og ”100 mg” på underdelen med hvid trykfarve.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Inrebic er indiceret til behandling af sygdomsrelateret splenomegali eller symptomer hos voksne patienter med primær myelofibrose, myelofibrose efter polycythæmia vera eller myelofibrose efter essentiel trombocytose, som er behandlingsnaive med janus-associeret kinase (JAK)-hæmmer eller er blevet behandlet med ruxolitinib.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Inrebic bør indledes og overvåges under supervision af en læge, der har erfaring med brug af lægemidler mod kræft.

Dosering

Patienter, som er i behandling med ruxolitinib før behandlingsstart med Inrebic, skal nedtrappe og seponere ruxolitinib i henhold til ruxolitinibs produktinformation.

Baseline-testning af thiamin (B1-vitamin)-niveauer, komplet blodtælling, leverfunktion, amylase/lipase, urinstofnitrogen i blodet (BUN) og kreatinin skal indhentes før behandlingsstart med Inrebic, regelmæssigt under behandling og som klinisk indiceret. Behandling med Inrebic bør ikke påbegyndes hos patienter med thiaminmangel før thiaminkoncentrationen er blevet korrigeret (se pkt. 4.4). Det frarådes at påbegynde behandling med Inrebic hos patienter med et trombocyttal ved *baseline* under 50×10^9/l og ANC < $1{,}0 \times 10^9$/l.

Det anbefales, at profylaktiske antiemetika anvendes i henhold til lokal praksis i de første 8 uger af behandlingen og derefter fortsættes som klinisk indiceret (se pkt. 4.4). Administration af Inrebic sammen med et måltid med højt fedtindhold kan reducere forekomsten af kvalme og opkastning.

Den anbefalede dosis af Inrebic er 400 mg én gang dagligt.

Behandlingen kan fortsætte, så længe patienterne opnår klinisk gavn. Dosisændringer bør overvejes for hæmatologiske og ikke-hæmatologiske toksiciteter (tabel 1). Inrebic bør seponeres hos patienter, som ikke tolererer en dosis på 200 mg dagligt.

Hvis en dosis glemmes, skal den næste planlagte dosis tages den følgende dag. Der må ikke tages ekstra kapsler for at kompensere for den glemte dosis.

Dosisændringer
Dosisændringer ved hæmatologiske toksiciteter, ikke-hæmatologiske toksiciteter og behandling af Wernickes encefalopati (WE) er vist i tabel 1.

Dosishåndtering af thiaminniveauer
Før behandlingsstart og under behandling skal thiaminniveauet genoprettes, hvis koncentrationen er lav. Under behandling skal alle patienter have profylakse med 100 mg oral thiamin dagligt, og deres thiaminniveau skal vurderes.

Dosisændringer ved samtidig brug af potente CYP3A4-hæmmere
Hvis samtidig anvendelse af potente CYP3A4-hæmmere ikke kan undgås, skal dosen af Inrebic reduceres til 200 mg. Patienterne skal overvåges omhyggeligt for sikkerhed (f.eks. mindst én gang om ugen) (se pkt. 4.4 og 4.5).

I tilfælde hvor samtidig administration med en potent CYP3A4-hæmmer seponeres, skal dosen af Inrebic øges til 300 mg én gang dagligt i løbet af de første to uger efter seponering af CYP3A4-hæmmeren og derefter 400 mg én gang dagligt, afhængigt af hvordan dosen tolereres. Yderligere dosisjusteringer bør foretages efter behov, baseret på overvågning af Inrebic-relateret sikkerhed og virkning.

Genoptrapning af dosis
Hvis Inrebic-bivirkningen, der resulterede i en dosisreduktion, kontrolleres med effektiv behandling, og toksiciteten er ophørt i mindst 28 dage, kan dosisniveauet genoptrappes til ét dosisniveau højere pr. måned op til det oprindelige dosisniveau. Genoptrapning af dosis frarådes, hvis dosisreduktionen skyldtes en grad 4 ikke-hæmatologisk toksicitet, ≥ grad 3 alaninaminotransferase- (ALAT), aspartataminotransferase- (ASAT) eller total bilirubin-forhøjelse eller recidiv af en grad 4 hæmatologisk toksicitet.

Tabel 1: Dosisreduktioner for hæmatologiske, ikke-hæmatologiske behandlingsrelaterede toksiciteter og behandling af Wernickes encefalopati

Hæmatologisk toksicitet	Dosisreduktion
Grad 3 trombocytopeni med aktiv blødning (trombocyttal < 50 × 10^9/l) eller grad 4 trombocytopeni (trombocyttal < 25 × 10^9/l)	Afbryd Inrebic-dosis indtil nedsat til ≤ grad 2 (trombocyttal < 75 × 10^9/l) eller værdi ved *baseline*. Genstart med en daglig dosis, der er 100 mg mindre end den sidst givne dosis.
Grad 4 neutropeni (absolut neutrofiltal [ANC] < 0,5 × 10^9/l)	Afbryd Inrebic-dosis indtil nedsat til ≤ grad 2 (ANC < 1,5 × 10^9/l) eller værdi ved *baseline*. Genstart med en daglig dosis, der er 100 mg mindre end den sidst givne dosis. Granulocyt-vækstfaktorer kan anvendes efter lægens skøn (se pkt. 4.4 og 4.5).
Grad 3 og højere anæmi, transfusionindiceret (hæmoglobinkoncentration < 8,0 g/dl)	Afbryd Inrebic-dosis indtil nedsat til ≤ grad 2 (hæmoglobinkoncentration < 10,0 g/dl) eller værdi ved *baseline*. Genstart med en daglig dosis, der er 100 mg mindre end den sidst givne dosis.
Tilbagefald af grad 4 hæmatologisk toksicitet	Seponér Inrebic efter lægens skøn.

Ikke-hæmatologisk toksicitet	Dosisreduktion
≥ Grad 3 kvalme, opkastning eller diarré, som ikke responderer på understøttende foranstaltninger inden for 48 timer	Afbryd Inrebic-dosis indtil nedsat til ≤ grad 1 eller værdi ved *baseline*. Genstart med en daglig dosis, der er 100 mg mindre end den sidst givne dosis.
≥ Grad 3 ALAT/ASAT (> 5,0 til 20,0 × øvre grænse for normal [ULN]) eller bilirubin (> 3,0 til 10,0 ULN)	Afbryd Inrebic-dosis indtil nedsat til ≤ grad 1 (ASAT/ALAT (> ULN - 3,0 × ULN) eller bilirubin (> ULN - 1,5 × ULN)) eller værdi ved *baseline*. Genstart med en daglig dosis, der er 100 mg mindre end den sidst givne dosis. Overvåg ALAT, ASAT og bilirubin (total og direkte) hver 2. uge i mindst 3 måneder efter dosisreduktionen. Hvis der forekommer recidiv af en grad 3 eller højere forøgelse skal behandlingen med Inrebic seponeres.
≥ Grad 3 amylase/lipase (> 2,0 til 5,0 × ULN)	Afbryd Inrebic-dosis indtil nedsat til grad 1 (> ULN - 1,5 × ULN) eller værdi ved *baseline*. Genstart med en daglig dosis, der er 100 mg mindre end den sidst givne dosis. Overvåg amylase/lipase hver 2. uge i mindst 3 måneder efter dosisreduktionen. Hvis der forekommer recidiv af en grad 3 eller højere forøgelse, skal behandlingen med Inrebic seponeres.
≥ Grad 3 af andre ikke-hæmatologiske toksiciteter	Afbryd Inrebic-dosis indtil nedsat til ≤ grad 1 eller værdi ved *baseline*. Genstart med en daglig dosis, der er 100 mg mindre end den sidst givne dosis.
Håndtering af thiaminniveauer og Wernickes encefalopati	**Dosisreduktion**
For thiaminniveauer < normalområdet (74 til 222 nmol/l)* men ≥ 30 nmol/l uden tegn eller symptomer på WE	Afbryd behandling med Inrebic. Dosér 100 mg oral thiamin dagligt indtil thiaminniveauet igen er normaliseret*. Overvej at genstarte behandlingen med Inrebic, når thiaminniveauet ligger inden for normalområdet*.
For thiaminniveauerr < 30 nmol/l uden tegn eller symptomer på WE	Afbryd behandling med Inrebic. Begynd behandling med parenteral thiamin i terapeutiske doser, indtil thiaminniveauet igen ligger inden for normalområdet*. Overvej at genstarte behandlingen med Inrebic, når thiaminniveauet ligger inden for normalområdet*.
For tegn eller symptomer på WE uanset thiaminniveauer	Seponér behandlingen med Inrebic, og administrér omgående parenteral thiamin i terapeutiske doser.

*Normalområdet for thiamin kan være forskelligt afhængigt af metoderne, der anvendes af laboratoriet.

<u>*Særlige populationer*</u>

Nedsat nyrefunktion

For patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance [CrCL] 15 ml/min til 29 ml/min efter Cockcroft-Gault [C-G]) skal dosis reduceres til 200 mg. Det anbefales ikke at ændre startdosis for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (CrCL 30 ml/min til 89 ml/min efter C-G). Grundet en potentiel stigning i eksponering kan patienter med præ-eksisterende moderat nedsat nyrefunktion

have behov for sikkerhedsovervågning mindst ugentligt og, om nødvendigt, dosisændringer baseret på bivirkninger.

Nedsat leverfunktion
Det er ikke nødvendigt at ændre startdosis for patienter med let, moderat og svært nedsat leverfunktion, baseret på *Child-Pugh*-klassifikationen.

Ældre
Det er ikke nødvendigt at foretage yderligere dosisjusteringer hos ældre patienter (> 65 år).

Pædiatrisk population
Inrebics sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen op til 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Inrebic er til oral anvendelse.

Kapslerne må ikke åbnes, knækkes eller tygges. De skal sluges hele, helst med vand, og kan tages med eller uden mad. Administration sammen med et måltid med højt fedtindhold kan reducere forekomsten af kvalme og opkastning, og det anbefales derfor at indtage lægemidlet sammen med mad.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Graviditet (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Encefalopati, herunder Wernickes encefalopati

Der blev rapporteret tilfælde af alvorlig og dødelig encefalopati, herunder Wernickes, hos patienter, der tog Inrebic. Wernickes encefalopati er en neurologisk nødsituation som følge af thiaminmangel (B1-vitamin). Tegn og symptomer på Wernickes encefalopati kan omfatte ataksi, ændringer i mental tilstand og oftalmoplegi (f.eks. nystagmus, diplopi). Enhver ændring i mental tilstand, forvirring eller hukommelsessvækkelse bør give anledning til mistanke om potentiel encefalopati, herunder Wernickes, og der bør omgående udføres en fuld evaluering, herunder en neurologisk undersøgelse, vurdering af thiaminniveau og billeddiagnostik (se pkt. 4.2 og 4.8).

Patientens thiaminniveau og ernæringstilstand skal vurderes før behandlingsstart med Inrebic. Behandling med Inrebic bør ikke påbegyndes hos patienter med thiaminmangel. Før behandlingsstart skal thiaminniveauet genoprettes, hvis koncentrationen er lav. Under behandling skal alle patienter have profylakse med oral thiamin, og deres thiaminniveau skal vurderes som klinisk indiceret. Hvis der er mistanke om encefalopati, skal behandlingen med Inrebic straks seponeres, og der skal påbegyndes behandling med parenteral thiamin, mens alle mulige årsager evalueres. Patienten skal overvåges indtil symptomerne har fortaget sig eller er blevet forbedret, og thiaminniveuet er blevet normaliseret (se pkt. 4.2 og 4.8).

Anæmi, trombocytopeni og neutropeni

Behandling med Inrebic kan forårsage anæmi, trombocytopeni og neutropeni. Der skal foretages komplet blodtælling ved *baseline*, periodisk under behandlingen og som klinisk indiceret (se pkt. 4.2 og 4.8). Inrebic er ikke blevet undersøgt hos patienter med et trombocyttal ved *baseline* < 50×10^9/l og ANC < $1{,}0 \times 10^9$/l.

Anæmi
Anæmi forekommer generelt inden for de første 3 måneder af behandlingen. Patienter med en hæmoglobinkoncentration på under 10,0 g/dl vedbehandlingsstart har større sandsynlighed for at udvikle anæmi af grad 3 eller derover under behandlingen og bør overvåges nøje (f.eks. én gang om ugen i den første måned, indtil hæmoglobinniveauerne forbedres). Patienter der udvikler anæmi kan have behov for blodtransfusioner. Overvej dosisreduktion hos patienter der udvikler anæmi, især for dem der bliver afhængige af transfusion af røde blodlegemer (se pkt. 4.2 og 4.8).

Trombocytopeni
Trombocytopeni forekommer generelt inden for de første 3 måneder af behandlingen. Patienter med lavt trombocyttal (< 100×10^9/l) ved behandlingsstart har større sandsynlighed for at udvikle trombocytopeni af grad 3 eller derover under behandlingen og skal overvåges nøje (f.eks. én gang om ugen i den første måned, indtil trombocyttallet forbedres) (se pkt. 4.2 og 4.8). Trombocytopeni er generelt reversibel og håndteres normalt med understøttende behandling, såsom dosisafbrydelser, dosisreduktion og/eller transfusion af trombocytter, hvis det er nødvendigt. Patienterne skal gøres opmærksomme på den øgede risiko for blødning, som er forbundet med trombocytopeni.

Neutropeni
Neutropeni var generelt reversibel og blev håndteret ved midlertidigt at seponere Inrebic (se pkt. 4.2 og 4.8).

Gastrointestinale hændelser

Kvalme, opkastning og diarré er blandt de hyppigste bivirkninger hos patienter behandlet med Inrebic. De fleste af bivirkningerne er grad 1 eller 2 og forekommer typisk inden for de første 2 uger af behandlingen. Overvej at give passende profylaktisk antiemetisk behandling (f.eks. 5-HT3-receptorantagonister) under behandling med Inrebic. Behandl straks diarré med lægemidler mod diarré ved symptomdebut. I tilfælde af grad 3 eller højere kvalme, opkastning og diarré, som ikke responderer på understøttende foranstaltninger inden for 48 timer, skal dosen af Inrebic afbrydes, indtil nedsættelse til grad 1 eller mindre/værdi ved *baseline*. Dosen skal genstartes med en daglig dosis, der er 100 mg mindre end den sidst givne dosis. Thiaminniveauet skal overvåges og genoprettes efter behov (se pkt. 4.2 og 4.8).

Hepatisk toksicitet

Der er rapporteret stigninger i ALAT og ASAT ved behandling med Inrebic, og der er rapporteret ét tilfælde af leversvigt. Patienternes leverfunktion skal overvåges ved *baseline*, mindst en gang om måneden i de første 3 måneder, periodisk under behandlingen og som klinisk indiceret. Efter observeret toksicitet skal patienterne overvåges mindst hver 2. uge indtil resolution. ALAT og ASAT-forøgelser var generelt reversible ved dosisændringer eller permanent seponering af behandlingen (se pkt. 4.2 og 4.8).

Forhøjet amylase/lipase

Der er rapporteret om forhøjet amylase og/eller lipase ved behandling med Inrebic, og der er rapporteret ét tilfælde af pankreatitis. Patienters amylase og lipase skal overvåges ved *baseline*, mindst en gang om måneden i de første 3 måneder, periodisk under behandlingen og som klinisk indiceret. Efter observeret toksicitet skal patienter overvåges mindst hver 2. uge indtil resolution. For amylase og/eller lipase af grad 3 eller højere anbefales dosisændringer (se pkt. 4.2 og 4.8).

Forhøjet kreatinin

Der er rapporteret om forhøjet kreatinin ved behandling med Inrebic (se pkt. 4.8). Patienternes kreatininkoncentration skal overvåges ved *baseline*, mindst en gang om måneden i de første 3 måneder, periodisk under behandlingen og som klinisk indiceret. Ved svært nedsat nyrefunktion (CrCL 15 ml/min til 29 ml/min efter C-G) anbefales dosisændringer (se pkt. 4.2).

Interaktioner

Samtidig administration af Inrebic og potente CYP3A4-hæmmere øger eksponeringen for Inrebic. Øget eksponering for Inrebic kan øge risikoen for bivirkninger. I stedet for potente CYP3A4-hæmmere bør der overvejes alternative behandlinger, som ikke hæmmer CYP3A4-aktiviteten kraftigt. Hvis potente CYP3A4-hæmmere ikke kan erstattes, skal dosen af Inrebic reduceres ved administration sammen med potente CYP3A4-hæmmere (f.eks. ketoconazol, ritonavir). Patienterne skal overvåges omhyggeligt (f.eks. mindst én gang om ugen). Forlænget samtidig administration med en moderat CYP3A4-hæmmer kan kræve nøje sikkerhedsovervågning og, om nødvendigt, dosisændringer baseret på bivirkninger (se pkt. 4.2 og 4.5).

Midler, der samtidigt hæmmer CYP3A4 og CYP2C19 (f.eks. fluconazol, fluvoxamin) eller kombinationen af CYP3A4- og CYP2C19-inhibitorer, kan øge eksponeringen for Inrebic. Derfor kan patienter, der tager dobbelte CYP3A4- og CYP2C19-hæmmere samtidigt, have behov for mere intensiv sikkerhedsovervågning og, om nødvendigt, dosisændringer af Inrebic baseret på bivirkninger (se pkt. 4.2 og 4.5).

Midler, der kraftigt eller moderat inducerer CYP3A4 (f.eks. phenytoin, rifampicin, efavirenz) kan nedsætte eksponeringen for Inrebic og bør undgås hos patienter, der får Inrebic (se pkt. 4.5).

Hvis Inrebic skal administreres samtidigt med et substrat for CYP3A4 (f.eks. midazolam, simvastatin), CYP2C19 (f.eks. omeprazol, S-mephenytoin) eller CYP2D6 (f.eks. metoprolol, dextromethorphan), skal der foretages dosismodifikationer af de samtidigt administrerede lægemidler efter behov med nøje overvågning af sikkerhed og virkning (se pkt. 4.5).

Hvis Inrebic skal administreres samtidigt med midler, der udskilles gennem nyrerne via organisk cation-transportør (OCT)2 samt multidrug og toksinekstrudering (MATE)1/2-K (f.eks. metformin), skal der udvises forsigtighed, og dosisjusteringer skal foretages ved behov (se afsnit 4.5).

Samtidig administration af hæmatopoietiske vækstfaktorer og Inrebic er ikke blevet undersøgt. Sikkerheden og virkningen af disse samtidige administrationer kendes ikke (se pkt. 4.5 og 4.2).

Alvorlige kardiovaskulære hændelser (MACE)

I et stort randomiseret aktiv-kontrolleret studie af tofacitinib (en anden JAK-hæmmer) hos patienter med reumatoid artritis, som var 50 år og ældre, og som havde mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor, blev der observeret en øget forekomst af alvorlige kardiovaskulære hændelser, defineret som kardiovaskulær død, ikke-dødeligt myokardieinfarkt (MI) og ikke-dødelig apopleksi, med tofacitinib sammenlignet med TNF-hæmmere.

Der er blevet rapporteret tilfælde af MACE hos patienter, der får Inrebic. Inden behandling med Inrebic påbegyndes eller fortsættes, bør fordelene og risiciene for den enkelte patient overvejes, især hos patienter på 65 år eller derover, der ryger eller har røget, og patienter med aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom eller andre kardiovaskulære risikofaktorer i anamnesen.

Trombose

I et stort randomiseret aktiv-kontrolleret studie af tofacitinib (en anden JAK-hæmmer) hos patienter med reumatoid artritis, som var 50 år og ældre og som havde mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor, blev der observeret en dosisafhængig øget forekomst af venøs tromboemboli (VTE), herunder dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE), med tofacitinib sammenlignet med TNF-hæmmere.

Der er blevet rapporteret tilfælde af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE) hos patienter, der får Inrebic. Inden behandling med Inrebic påbegyndes eller fortsættes, bør fordelene og risiciene for den enkelte patient overvejes, især hos patienter med kardiovaskulære risikofaktorer (se også pkt. 4.4 “Alvorlige kardiovaskulære hændelser (MACE)”).

Hos patienter med kendte VTE-risikofaktorer udover kardiovaskulære eller maligne risikofaktorer bør Inrebic anvendes med forsigtighed. VTE-risikofaktorer udover kardiovaskulære eller maligne risikofaktorer omfatter tidligere VTE, patienter, som gennemgår større operationer, immobilisering, brug af kombinerede hormonelle kontraceptiva eller hormonerstatningsbehandling og arvelige koagulationsforstyrrelser.

Patienter bør genvurderes regelmæssigt under behandling med Inrebic for at vurdere ændringer i VTE-risiko.

Vurdér straks patienter med tegn og symptomer på VTE, og seponér Inrebic hos patienter med formodning om VTE, uanset dosis.

Sekundære maligniteter

I et stort randomiseret aktiv-kontrolleret studie af tofacitinib (en anden JAK-hæmmer) hos patienter med reumatoid artritis, som var 50 år og ældre og som havde mindst én yderligere kardiovaskulær risikofaktor, blev der observeret en øget forekomst af maligniteter, navnlig lungekræft, lymfom og non-melanom hudkræft (NMSC), med tofacitinib sammenlignet med TNF-hæmmere.

Der er blevet rapporteret lymfom og andre maligniteter hos patienter, der får JAK-hæmmere, herunder Inrebic. Inden behandling med Inrebic påbegyndes eller fortsættes, bør fordelene og risiciene for den enkelte patient overvejes, især hos patienter på 65 år eller derover, der ryger eller har røget i mange år.

Særlige populationer

Ældre
Erfaringen fra aldersgruppen 75 år og ældre er begrænset. I kliniske studier var 13,8 % (28/203) af de patienter, der blev behandlet med Inrebic, 75 år og ældre, og alvorlige bivirkninger og bivirkninger, der førte til seponering af behandlingen, forekom hyppigere.

Hjælpestoffer

Inrebic kapsler indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. de er i det væsentlige natriumfrie.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers virkning på fedratinib

Fedratinib metaboliseres af flere CYP'er *in vitro* med overvejende bidrag fra CYP3A4 og med et mindre bidrag fra CYP2C19 og flavinholdige monooxygenaser (FMO'er).

Potente og moderate CYP3A4-hæmmere
Samtidig administration af ketoconazol (potent CYP3A4-hæmmer: 200 mg to gange dagligt) med en enkelt dosis fedratinib (300 mg) øgede fedratinibs areal under plasmakoncentrations-tidskurven fra tid nul til uendelig (AUC_{inf}) ca. 3 gange. (se pkt. 4.2).

Ud fra fysiologisk baserede farmakokinetiske (PBPK) simuleringer forventes samtidig administration af moderate CYP3A4-hæmmere, erythromycin (500 mg tre gange dagligt) eller diltiazem (120 mg to gange dagligt), med fedratinib 400 mg én gang dagligt at øge fedratinibs AUC ved steady state 1,1 gange. Bivirkninger efter langvarig samtidig administration af en moderat CYP3A4-hæmmer kan ikke udelukkes.

Samtidig hæmning af CYP3A4 og CYP2C19
Samtidig administration af fluconazol (dobbelt CYP3A4- og CYP2C19-hæmmer, 200 mg én gang dagligt) med en enkelt dosis fedratinib (100 mg), øgede AUC_{inf} af fedratinib 1,7 gange.

Ud fra PBPK-simuleringer forventes samtidig administration af fluconazol (200 mg én gang dagligt) med fedratinib 400 mg én gang dagligt at øge fedratinibs AUC ved steady state 1,5 gange. Grundet en potentiel stigning i eksponering for fedratinib kan patienter, der tager dobbelte CYP3A4- og CYP2C19-hæmmere samtidigt, have behov for mere intensiv sikkerhedsovervågning og, om nødvendigt, dosisændringer af Inrebic baseret på bivirkninger (se pkt. 4.2).

Potente og moderate CYP3A4-induktorer
Samtidig administration af rifampicin (potent CYP3A4-induktor: 600 mg én gang dagligt) eller efavirenz (moderat CYP3A4-induktor: 600 mg én gang dagligt) med en enkeltdosis fedratinib (500 mg) reducerede AUC_{inf} for fedratinib med henholdsvis ca. 80 % eller 50 %.

Protonpumpehæmmere
Samtidig administration af pantoprazol (protonpumpehæmmer: 40 mg daglig) med en enkelt dosis fedratinib (500 mg) øgede AUC_{inf} af fedretinib i et klinisk ubetydeligt omfang (1,15 gange). En stigning i gastrisk pH forventes derfor ikke at have klinisk betydningsfuld virkning på eksponeringen for fedratinib, og dosisjustering er ikke nødvendig ved samtidig administration af fedratinib og midler, der øger gastrisk pH.

Fedratinibs virkning på andre lægemidler

Virkninger på enzymer: CYP3A4-, CYP2C19- eller CYP2D6-substrater
Samtidig administration af fedratinib og CYP3A4-substratet midazolam (2 mg), CYP2C19-substratet omeprazol (20 mg) og CYP2D6-substratet metoprolol (100 mg) øger AUC_{inf} af midazolam, omeprazol og metoprolol hhv. 3,8, 2,8 og 1,8 gange og maksimalkoncentrationer (C_{max}) hhv. 1,8, 1,1 og 1,6 gange. Derfor skal dosismodifikationer af lægemidler, der er CYP3A4-, CYP2C19- eller CYP2D6-substrater, foretages efter behov med nøje overvågning af sikkerhed og virkning.

Virkninger på transportører
I *in vitro*-studier hæmmer fedratinib P-glykoprotein (P-gp), brystcancer-resistent protein (BCRP), MATE1, MATE2-K, organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)1B1, OATP1B3 og OCT2. Samtidig administration af en enkelt dosis fedratinib (600 mg) med en enkelt dosis digoxin (P-gp-substrat: 0,25 mg), rosuvastatin (OATP1B1/1B3 og BCRP-substrat: 10 mg) og metformin (OCT2 og MATE1/2-K substrat: 1000 mg) havde ingen klinisk betydningsfuld effekt på AUC_{inf} af digoxin, rosuvastatin og metformin. Nyreclearance af metformin faldt med 36 % ved tilstedeværelse af fedratinib. Den glukosesænkende farmakodynamiske virkning af metformin ved tilstedeværelse af fedratinib fremgår reduceret, med 17 % højere glukose AUC_{0-3h}. Der skal udvises forsigtighed, og dosisjusteringer skal foretages efter behov for midler, der udskilles gennem nyrerne via OCT2 og MATE1/2-K.

Hæmatopoietiske vækstfaktorer

Samtidig administration af hæmatopoietiske vækstfaktorer og fedratinib er ikke blevet undersøgt. Det vides ikke, om fedratinibs JAK-hæmning reducerer virkningen af hæmatopoietiske vækstfaktorer, eller om hæmatopoietiske vækstfaktorer påvirker fedratinibs virkning (se pkt. 4.2 og 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder/kontraception

Fertile kvinder skal rådgives om at undgå at blive gravide, mens de er i behandling med Inrebic, og de skal anvende sikker kontraception under behandling med Inrebic og i mindst 1 måned efter den sidste dosis.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af Inrebic til gravide kvinder. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3); eksponeringen i disse forsøg var lavere end den humane

eksponering ved den anbefalede dosis. Baseret på dets virkningsmekanisme kan Inrebic forårsage fosterskader. Inrebic tilhører en klasse af lægemidler, JAK-hæmmere, som hos drægtige rotter og kaniner har vist at forårsage embryo-føtal mortalitet og teratogenicitet ved klinisk relevante eksponeringer. Inrebic er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3). Fertile kvinder alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst 1 måned efter den sidste dosis. Hvis Inrebic anvendes under graviditeten, eller hvis patienten bliver gravid, mens hun tager dette lægemiddel, skal patienten informeres om den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Det er ukendt, om fedratinib/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for børn der ammes, kan ikke udelukkes.

Kvinder må ikke amme under behandling med Inrebic og i mindst 1 måned efter den sidste dosis Inrebic.

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data om fedratinibs virkning på fertilitet. Der er ingen data om virkningen på fertiliteten hos dyr ved klinisk relevante eksponeringsniveauer (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Inrebic påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter, som oplever svimmelhed efter at have taget Inrebic, bør ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

Den overordnede sikkerhedsinformation for Inrebic blev vurderet hos 608 patienter, som fik kontinuerlige doser af Inrebic i kliniske fase 1-, 2- og 3-studier.

Primær eller sekundær myelofibrose (JAKARTA, JAKARTA2, ARD11936)

I kliniske studier med patienter med primær myelofibrose (MF), myelofibrose efter polycythæmia vera (post-PV MF) eller myelofibrose efter essentiel trombocytose (post-ET MF), som blev behandlet med Inrebic 400 mg (N = 203), herunder patienter som tidligere var eksponeret for ruxolitinib (N = 97, JAKARTA2), var medianen for eksponering 35,6 uger (interval fra 0,7 til 114,6 uger) og medianen for antal cyklusser (1 cyklus = 28 dage), der blev initieret var 9 cyklusser. 63 (treogtres) procent af 203 patienter blev eksponeret i 6 måneder eller længere og 38 % blev eksponeret i 12 måneder eller længere.

Blandt de 203 patienter med MF, der blev behandlet med en dosis på 400 mg Inrebic i de kliniske studier, var de hyppigste ikke-hæmatologiske bivirkninger diarré (67,5 %), kvalme (61,6 %) og opkastning (44,8 %). De hyppigste hæmatologiske bivirkninger var anæmi (99,0 %) og trombocytopeni (68,5 %) baseret på laboratorieværdier (tabel 2). De hyppigste alvorlige bivirkninger hos MF-patienter behandlet med 400 mg var anæmi (2,5 % baseret på rapporterede bivirkninger og ikke laboratorieværdier) og diarré (1,5 %). Permanent seponering på grund af en bivirkning uanset kausalitet forekom hos 24 % af patienterne, der blev behandlet 400 mg Inrebic.

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger fra kliniske studier i hele behandlingsperioden (tabel 2) er anført efter MedDRA-systemorganklasse. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne rangeret efter hyppighed, med de hyppigste reaktioner først. Hyppigheden er defineret som: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden

(≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2: Alle bivirkninger efter systemorganklasse og foretrukken term

Systemorganklasse	Bivirkning	Alle grader hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	Urinvejsinfektion	Meget almindelig
Blod og lymfesystem	Anæmi[a]	Meget almindelig
	Trombocytopeni[a]	Meget almindelig
	Neutropeni[a]	Meget almindelig
	Blødning[b]	Meget almindelig
Metabolisme og ernæring	Forhøjet lipase[a]	Meget almindelig
	Forhøjet amylase[a]	Meget almindelig
Nervesystemet	Hovedpine	Meget almindelig
	Wernickes encefalopati	Almindelig
	Svimmelhed	Almindelig
Vaskulære sygdomme	Hypertension	Almindelig
Mave-tarm-kanalen	Diarré	Meget almindelig
	Opkastning	Meget almindelig
	Kvalme	Meget almindelig
	Forstoppelse	Meget almindelig
	Dyspepsi	Almindelig
Lever og galdeveje	Forhøjet alanin-aminotransferase[a]	Meget almindelig
	Forhøjet aspartat-aminotransferase[a]	Meget almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Knoglesmerter	Almindelig
	Muskelspasmer	Meget almindelig
	Smerter i ekstremiteterne	Almindelig
Nyrer og urinveje	Forhøjet blodkreatinin[a]	Meget almindelig
	Dysuri	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed/ Asteni	Meget almindelig
Undersøgelser	Vægtstigning	Almindelig

MedDRA = *Medical dictionary of regulatory activities*
SMQ = *Standardized MedDRA Query* (en gruppering af flere foretrukne MedDRA- termer for at registrere et medicinsk koncept).
[a] Hyppigheden er baseret på laboratorieværdi.
[b] Blødning omfatter enhver type associeret med trombocytopeni, der kræver klinisk intervention. Blødning evalueres ved hjælp af MedDRA SMQ blødningstermer (bredt omfang).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Encefalopati, herunder Wernickes
Alvorlige tilfælde af encefalopati, herunder 1 kendt tilfælde af Wernickes, blev rapporteret hos 1,3 % (8/608) af patienterne behandlet med Inrebic i kliniske studier. Syv patienter tog Inrebic 500 mg

dagligt inden debut af neurologiske fund og havde prædisponerende faktorer såsom fejlernæring, gastrointestinale bivirkninger og andre risikofaktorer, der kunne føre til thiaminmangel. Det blev fastslået, at én patient behandlet med Inrebic 400 mg havde hepatisk encefalopati. De fleste hændelser fortog sig med nogle residuale neurologiske symptomer, herunder hukommelsestab, kognitiv svækkelse og svimmelhed, bortset fra et enkelt tilfælde med dødelig udgang (1/608, 0,16 %). Dette var en patient med hoved-halskræft, hjernemetastase, spisevanskeligheder og vægttab, som fik 500 mg fedratinib i et studie til en anden indikation (se pkt. 4.2 og 4.4 for vejledning vedrørende overvågning og behandling samt pkt. 4.9).

I et randomiseret, kontrolleret studie efter markedsføring (FEDR-MF-002) med fedratinib *vs.* den bedst tilgængelige behandling (*best available therapy*, BAT), var forekomsten af thiaminniveauer under den nedre grænse for normal (< 70 nmol/l) 20,9 % for fedratinib *vs.* 4,5 % for BAT. Der blev ikke observeret thiaminniveauer < 30 nmol/l i studiet. Mediantiden til det første lave thiaminniveau efter påbegyndelse af fedratinib var 29,5 dage. Hyppigheden af lave thiaminniveauer hos deltagere, der fik fedratinib, var 4,8 % hos dem, der fik thiamintilskud på 100 mg oralt dagligt *vs.* 23,9 % hos dem, der ikke fik thiamintilskud.

Gastrointestinal toksicitet
Kvalme, opkastning og diarré er blandt de hyppigste bivirkninger hos patienter behandlet med Inrebic. Hos MF-patienter behandlet med 400 mg Inrebic forekom diarré hos 68 % af patienterne, kvalme hos 62 % af patienterne og opkastning hos 45 % af patienterne. Grad 3 diarré, kvalme og opkastning forekom hos hhv. 5 %, 0,5 % og 2 % af patienterne. Mediantiden til debut af kvalme, opkastning og diarré af enhver grad var 2 dage, med 75 % af tilfældene forekommende inden for 3 uger efter behandlingsstart. Dosisafbrydelser og -reduktioner på grund af gastrointestinal toksicitet blev rapporteret hos hhv. 11 % og 9 % af patienterne. Permanent seponering af 400 mg Inrebic forekom på grund af gastrointestinal toksicitet hos 4 % af patienterne (se pkt. 4.2 og 4.4 for vejledning vedrørende overvågning og behandling).

Anæmi
Hos patienter med primær eller sekundær myelofibrose behandlet med 400 mg Inrebic udviklede 52 % af patienterne grad 3 anæmi. Mediantiden til debut af grad 3 anæmi-hændelsen var ca. 60 dage, med 75 % af tilfældene forekommende inden for 4 måneder efter behandlingsstart. Der blev givet transfusioner med røde blodlegemer til 58 % af patienterne behandlet med 400 mg Inrebic, og 400 mg Inrebic blev permanent seponeret hos 1,5 % af patienterne på grund af anæmi (se pkt. 4.2 og 4.4 for vejledning vedrørende overvågning og behandling).

Trombocytopeni
Hos patienter med primær eller sekundær myelofibrose behandlet med 400 mg Inrebic udviklede 14 % og 9 % af patienterne trombocytopeni af hhv. grad 3 og grad 4. Mediantiden til debut af trombocytopeni af grad 3 eller 4 var ca. 70 dage, med 75 % af tilfældene forekommende inden for 7 måneder efter behandlingsstart. Der blev givet trombocyttransfusioner til 9 % af patienterne behandlet med 400 mg Inrebic. Blødning (forbundet med trombocytopeni), der krævede klinisk intervention, forekom hos 11 % af patienterne. Permanent seponering af behandlingen på grund af trombocytopeni forekom hos 3 % af patienterne (se pkt. 4.2 og 4.4 for vejledning vedrørende overvågning og behandling).

Neutropeni
Grad 4 neutropeni forekom hos 3,5 % af patienterne, og dosisafbrydelse på grund af neutropeni blev rapporteret hos 0,5 % af patienterne (se pkt. 4.2 og 4.4 for vejledning vedrørende overvågning og behandling).

Hepatisk toksicitet
Forhøjelser i i ALAT og ASAT (alle grader) forekom hos hhv. 52 % og 59 %, med grad 3 eller 4 hos hhv. 3 % og 2 % af patienterne behandlet med 400 mg Inrebic. Mediantiden til indtræden af transaminaseforhøjelse af enhver grad var ca. 1 måned, med 75 % af tilfældene forekommende inden for 3 måneder efter behandlingsstart (se pkt. 4.2 og 4.4 for vejledning vedrørende overvågning og behandling).

Forhøjet amylase/lipase
Forhøjelser i amylase og/eller lipase (alle grader) forekom hos hhv. 24 % og 40 % af MF-patienterne behandlet med Inrebic. De fleste af disse hændelser var grad 1 eller 2, med grad 3/4 hos hhv. 2,5 % og 12 % (se pkt. 4.2). Mediantiden til indtræden af amylase- eller lipase-forhøjelser af enhver grad var 16 dage, med 75 % af tilfældene forekommende inden for 3 måneder efter behandlingsstart. Permanent seponering af behandlingen på grund af forhøjet amylase og/eller lipase forekom hos 1,0 % af patienterne i behandling med 400 mg Inrebic (se pkt. 4.2 og 4.4 for vejledning vedrørende overvågning og behandling).

Forhøjet kreatinin
Forhøjelser i kreatinin (alle grader) forekom hos 74 % af MF-patienterne, i behandling med 400 mg Inrebic. Disse forhøjelser var generelt asymptomatiske hændelser af grad 1 eller 2, med stigninger af grad 3 observeret hos 3 % af patienterne. Mediantiden til indtræden af kreatininforhøjelser af enhver grad var 27 dage, med 75 % af tilfældene forekommende inden for 3 måneder efter behandlingsstart. Dosisafbrydelser og -reduktioner på grund af forhøjet kreatinin blev rapporteret hos hhv. 1 % og 0,5 % af patienterne. Permanent seponering af behandlingen på grund af forhøjet kreatinin forekom hos 1,5 % af patienterne behandlet med 400 mg Inrebic (se pkt. 4.2 og 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Der er begrænset erfaring med overdosering af Inrebic. I kliniske studier med Inrebic hos patienter med myelofibrose blev doserne optrappet til 600 mg pr. dag, herunder 1 utilsigtet overdosis på 800 mg. Ved doser på over 400 mg tenderede gastrointestinal toksicitet, træthed og svimmelhed, såvel som anæmi og trombocytopeni til at forekomme hyppigere. I samlede, kliniske studier var data for encefalopati, herunder Wernickes encefalopati, forbundet med doser på 500 mg. I tilfælde af en overdosis må der ikke administreres yderligere Inrebic. Personen skal overvåges klinisk, og der skal iværksættes understøttende foranstaltninger som klinisk indiceret.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, proteinkinasehæmmere, ATC-kode: L01EJ02

Virkningsmekanisme

Fedratinib er en kinasehæmmer med aktivitet mod vildtype og mutationsaktiveret Janus-associeret Kinase 2 (JAK2) og FMS-lignende tyrosinkinase 3 (FLT3). Fedratinib er en JAK2-selektiv hæmmer med højere hæmmende aktivitet for JAK2 end familiemedlemmerne JAK1, JAK3 og TYK2. Fedratinib reducerede JAK2-medieret fosforylering af signal-transducer og -aktivator af transskriptions-(STAT3/5) proteiner, hæmmede malign celleproliferation *in vitro* og *in vivo*.

Farmakodynamisk virkning

Fedratinib hæmmer cytokininduceret signal-transducer og -aktivator for transkription (STAT)3-fosforylering i fuldblod fra patienter med myelofibrose. Administration af en enkeltdosis på 300, 400 eller 500 mg fedratinib resulterede i maksimal hæmning af STAT3-fosforylering ca. 2 timer efter dosering, hvor værdierne vendte tilbage nær *baseline* efter 24 timer. Tilsvarende

hæmningsniveauer blev opnået ved steady-state PK på cyklus 1 dag 15, efter administration af 300, 400 eller 500 mg fedratinib pr. dag.

Klinisk virkning og sikkerhed

Der blev udført to vigtige kliniske studier (JAKARTA og JAKARTA2) hos patienter med myelofibrose. JAKARTA var et randomiseret placebokontrolleret fase 3-studie hos patienter, som ikke tidligere er blevet behandlet med en JAK-hæmmer. JAKARTA2 var et enkeltarms-studie i patienter, som tidligere er blevet behandlet med ruxolitinib.

JAKARTA: Patienter med myelofibrose, som ikke tidligere er blevet behandlet med JAK-hæmmere
JAKARTA var et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret fase 3-studie hos patienter med intermediær-2 eller højrisiko myelofibrose, myelofibrose efter polycythæmia vera eller myelofibrose efter essentiel trombocytose med splenomegali og trombocyttal ≥ 50 × 10^9/l. I alt blev 289 patienter randomiseret til at få enten Inrebic 500 mg (N=97), 400 mg (n=96) eller placebo (n=96) én gang dagligt i mindst 24 uger (6 × 28 dages cyklusser). Placebopatienter kunne efter 24 uger skifte til aktiv behandling. Dosen på 400 mg lod til at være bedre tolereret end dosen på 500 mg, idet færre patienter i 400 mg-armen rapporterede behandlingsrelaterede bivirkninger (TEAE'er) af grad 3 eller 4, TEAE'er, der førte til dosisreduktion eller dosisafbrydelse, samt TEAE'er, der førte til permanent seponering af behandlingen. Nioghalvtreds procent (59 %) af patienterne var mænd og medianalderen var 65 år (interval: 27 til 86 år); 40 % af patienterne var mellem 65 og 74 år og 11 % af patienterne var mindst 75 år. Fireogtres procent (64 %) af patienterne havde primær MF, 26 % havde postpolycytæmisk MF og 10 % havde posttrombocytæmisk MF. Tooghalvtreds procent (52 %) af patienterne havde intermediær-2 risiko- og 48 % havde højrisiko-sygdom. Det mediane hæmoglobintal ved *baseline* var 10,2 g/dl (interval: 4,5 til 17,4 g/dl). Det mediane trombocyttal var 213,5 × 10^9/l (interval: 23,0 til 1155,0 × 10^9/l); 16,3 % af patienterne havde et trombocyttal < 100 × 10^9/l, og 83,7 % af patienterne havde et trombocyttal ≥ 100 × 10^9/l. Patienterne havde en median palpabel miltlængde på 15 cm (interval: 4 til 40 cm) ved *baseline* og det mediane miltvolumen målt ved MR-scanning eller CT-scanning var 2568,0 ml (interval: 316 til 8244 ml) ved *baseline*. (Det mediane normale miltvolumen er ca. 215 ml).

Det primære virkningsendepunkt var andelen af patienter, der opnåede ≥ 35 % reduktion i miltvolumen i forhold til *baseline* i uge 24 (slutningen af cyklus 6) målt ved MR- eller CT-scanning bekræftet 4 uger senere.

Det vigtigste sekundære endepunkt var andelen af patienter med en ≥ 50 % reduktion i samlet symptomscore (TSS) fra *baseline* til slutningen af cyklus 6, som målt ved *the modified Myelofibrosis Symptoms Assessment Form* (MFSAF) v2.0 dagbog.

Analyser af reduktion i miltvolumen er vist i tabel 3.

Tabel 3: Procentdelen af patienter, der opnåede reduktion i miltvolumen fra *baseline* til slutningen af cyklus 6 i fase 3-studiet, JAKARTA (*intent-to-treat* (ITT)-population)

Miltvolumen og miltstørrelse ved slutningen af cyklus 6	Inrebic 400 mg N=96 n (%)	Placebo N=96 n (%)
Miltvolumen		
Antal (%) patienter med reduktion i miltvolumen på 35 % eller mere ved slutningen af cyklus 6	45 (46,9)	1 (1,0)
95 % konfidensinterval	36,9; 56,9	0,0; 3,1
p-værdi	p < 0,0001	
Antal (%) patienter med reduktion i miltvolumen på 35 % eller mere ved slutningen af cyklus 6 (med en opfølgende scanning 4 uger senere)	35 (36,5)	1 (1,0)
95 % konfidensinterval	26,8; 46,1	0,0; 3,1
p-værdi	p < 0,0001	

En højere andel af patienter i gruppen med 400 mg Inrebic opnåede en ≥ 35 %-reduktion i miltvolumen sammenlignet med *baseline* uanset tilstedeværelse eller fravær af JAK^{V617F}-mutationen.

Baseret på Kaplan-Meier-estimater var den mediane varighed af miltrespons 18,2 måneder for gruppen med Inrebic 400 mg.

Den modificerede MFSAF omfattede 6 vigtige MF-relaterede symptomer: nattesved, kløe, abdominalt ubehag, tidlig mæthed, smerter under ribbenene i venstre side og knogle- eller muskelsmerter. Symptomerne blev målt på en skala fra 0 (fraværende) til 10 (værst tænkelige).

Procentdelen af patienter (95 % konfidensinterval) med en ≥ 50 % reduktion i TSS ved afslutningen af cyklus 6 var 40,4 % (36/89, 95 % KI:30,3 %, 50,6 %) i Inrebic 400 mg-armen og 8,6 % (7/81, 95 % KI: 2,5 %, 14,8 %) i placebo-armen.

JAKARTA2: Patienter med myelofibrose, som er blevet behandlet med ruxolitinib
JAKARTA2 var et åbent, enkeltarmet multicenter-studie med patienter, der tidligere var blevet eksponeret for ruxolitinib med en diagnose på intermediær-1 med symptomer, intermediær-2 eller højrisiko primær myelofibrose, myelofibrose efter polycythæmia vera eller myelofibrose efter essentiel trombocytose med splenomegali og trombocyttal ≥ 50 × 10^9/l. I alt 97 patienter, som var stærkt behandlet forud (79 % af patienterne havde fået ≥ 2 tidligere behandlinger og 13 % havde fået ≥ 4 tidligere behandlinger) blev inkluderet og startede behandling med 400 mg Inrebic én gang dagligt med tilladt dosisoptrapning til 600 mg. Femoghalvtreds procent (55 %) af patienterne var mænd og medianalderen var 67 år (fra 38 til 83 år); 46 % af patienterne var mellem 65 og 74 år og 17 % af patienterne var mindst 75 år. Femoghalvtres procent (55 %) af patienterne havde primær MF, 26 % havde MF efter polycytæmia vera og 19 % havde MF efter essentiel trombocytose. Seksten procent (16 %) af patienterne havde intermediær-1 med symptomer, 49 % havde intermediær-2 og 35 % havde højrisikosygdom. Det mediane hæmoglobintal var 9,8 g/dl (Interval: 6,8 til 15,3 g/dl) ved *baseline*. Det mediane trombocyttal var 147,0 × 10^9/l (interval: 48,0 til 929,0 × 10^9/l) ved *baseline*; 34,0 % af patienterne havde et trombocyttal < 100 × 10^9/l, og 66,0 % af patienterne havde et trombocyttal ≥ 100 × 10^9/l. Patienterne havde en median palpabel miltlængde på 18 cm (interval: 5 til 36 cm) ved *baseline* og det mediane miltvolumen, målt ved MR- eller CT-scanning, var 2893,5 ml (interval 737 til 7815 ml) ved *baseline*.

Den mediane varighed af tidligere eksponering for ruxolitinib var 10,7 måneder (interval: 0,1 til 62,4 måneder). Enoghalvfjerds procent (71 %) af patienterne havde fået en dosis på enten 30 mg eller 40 mg ruxolitinib dagligt før de indgik i studiet.

Det primære virkningsendepunkt var andelen af patienter, der opnåede en ≥ 35 % reduktion i miltvolumen fra *baseline* til slutningen af cyklus 6, som målt ved MR- eller CT-scanning.

For det primære endepunkt var procentdelen af patienter (95 % konfidensinterval), som opnåede en ≥ 35 % reduktion i miltvolumen ved MR- eller CT-scanning med en dosis på 400 mg, ved slutningen af cyklus 6, 22,7 % (22/97, 95 % KI: 14,8 %, 32,3 %).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Inrebic i alle undergrupper af den pædiatriske population til behandling af myelofibrose (MF) (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Fedratinib i doser på 300 mg til 500 mg én gang dagligt (0,75 til 1,25 gange den anbefalede dosis på 400 mg) resulterer i en dosisproportionel stigning i geometrisk gennemsnitlig fedratinib C_{max} og arealet under plasmakoncentration-tidskurven over doseringsintervallet (AUC_{tau}). De gennemsnitlige steady-state-niveauer opnås inden for 15 dage med daglig dosering. De gennemsnitlige akkumulations-ratioer er ens hos voksne patienter med primær MF, post-PV MF eller post-ET MF, spændende fra 3 til 4 gange.

Ved dosen på 400 mg én gang dagligt, er geometrisk gennemsnitlig (variationskoefficient, % CV) fedratinib $C_{max,ss}$ 1804 ng/ml (49 %), og $AUC_{tau,ss}$ er 26870 ng·time/ml (43 %) hos patienter med myelofibrose.

Efter oral administration af 400 mg én gang dagligt absorberes fedratinib hurtigt og opnår C_{max} ved steady-state på 3 timer (fra 2 til 4 timer). Baseret på et massebalancestudie i mennesker estimeres oral absorption af fedratinib til at være cirka 63-77 %.

Et måltid med lavt fedt- og kalorieindhold (i alt 162 kalorier: 6 % fra fedt, 78 % fra kulhydrat og 16 % fra protein) eller et måltid med højt fedt- og kalorieindhold (i alt 815 kalorier: 52 % fra fedt, 33 % fra kulhydrat og 15 % fra protein) øgede AUC_{inf} op til 24 % og C_{max} op til 14 % for en enkelt dosis på 500 mg fedratinib. Fedratinib kan derfor tages med eller uden mad, da der ikke blev observeret nogen klinisk betydningsfuld virkning af mad på fedratinibs farmakokinetik. Administration sammen med et måltid med et højt fedtindhold kan reducere forekomsten af kvalme og opkastning, og det anbefales derfor, at fedratinib tages sammen med mad.

Fordeling

Det gennemsnitlige, tilsyneladende fordelingsvolumen af fedratinib ved steady-state er 1770 l hos patienter med myelofibrose ved en dosis på 400 mg én gang dagligt, hvilket indikerer omfattende vævsfordeling. Den humane plasmaproteinbinding af fedratinib er ca. 95 %, hovedsageligt til α1-syre glycoprotein.

Biotransformation

Fedratinib metaboliseres af flere CYP'er *in vitro* med overvejende bidrag fra CYP3A4 og med et mindre bidrag fra CYP2C19 og FMO'er.

Fedratinib var den dominerende enhed (ca. 80 % af plasmaradioaktivitet) i systemisk cirkulation efter oral administration af radioaktivt mærket fedratinib. Ingen af metabolitterne bidrager med mere end 10 % af samlet moderstof-relateret plasmaeksponering.

Elimination

Efter en enkelt oral dosis af radioaktivt mærket fedratinib foregik elimination primært gennem metabolisme med ca. 77 % af radioaktiviteten udskilt i fæces og kun ca. 5 % af det udskilte i urin. Uomdannet moderstof var den vigtigste komponent *in excreta* og udgjorde i gennemsnit ca. 23 % og 3 % af dosen i hhv. fæces og urin.

Fedratinibs farmakokinetik er karakteriseret ved en bifasisk disposition med en effektiv halveringstid på 41 timer, en terminal halveringstid på ca. 114 timer og tilsyneladende clearance (CL/F) (% CV) på 13 l/time (51 %) hos patienter med myelofibrose.

Særlige populationer

Alder, kropsvægt, køn og race
I en populationsfarmakokinetisk analyse af kumulative data fra 452 patienter, blev der ikke observeret nogen klinisk betydningsfuld virkning på fedratinibs farmakokinetik med hensyn til alder (analysen omfattede 170 patienter i alderen 65-74 år, 54 i alderen 75-84 år og 4 i alderen 85+ år), kropsvægt (40 til 135 kg), køn (analysen omfattede 249 mænd og 203 kvinder) og race (analysen omfattede 399 hvide, 7 sorte, 44 asiatiske og 2 af anden race).

Nedsat nyrefunktion
Efter en enkelt dosis på 300 mg fedratinib steg AUC_{inf} for fedratinib 1,5 gange hos forsøgspersoner med moderat nedsat nyrefunktion (CrCL 30 ml/min til 59 ml/min efter C-G) og 1,9 gange hos forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion (CrCL 15 ml/min til 29 ml/min efter C-G), sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion (CrCL ≥ 90 ml/min efter C-G).

I en populationsfarmakokinetisk analyse af kumulative data fra 452 patienter blev der ikke observeret nogen klinisk betydningsfuld virkning på fedratinibs farmakokinetik med hensyn til let nedsat nyrefunktion (defineret som 60 ≤ CrCL < 90 ml/min).

Nedsat leverfunktion
Sikkerheden og farmakokinetikken ved en enkelt oral dosis fedratinib blev evalueret hos forsøgspersoner med normal leverfunktion og med let til moderat nedsat leverfunktion (*Child-Pugh* klasse A, B) ved 300 mg; hos forsøgspersoner med normal leverfunktion og med svært nedsat leverfunktion (*Child-Pugh* C) ved 200 mg. Der blev ikke observeret nogen klinisk betydningsfuld virkning på fedratinibs farmakokinetik hos forsøgspersoner med let, moderat og svært nedsat leverfunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion (se pkt. 4.2).

I en populationsfarmakokinetisk analyse af kumulative data fra 452 patienter blev der ikke observeret nogen klinisk betydningsfuld virkning på fedratinibs farmakokinetik med hensyn til let (defineret som total bilirubin ≤ ULN og ASAT > ULN eller total bilirubin 1 til 1,5 gange ULN og enhver stigning i ASAT; n = 115) eller moderat (defineret som total bilirubin > 1,5 til 3 gange ULN og enhver ASAT; n = 17) nedsat leverfunktion.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Fedratinib er blevet evalueret i studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og reproduktionstoksicitet og i et karcinogenicitetsstudie. Fedratinib var ikke genotoksisk og ikke carcinogent i den 6-måneder lange Tg.rasH2 transgene musemodel. Non-kliniske studier har vist, at fedratinib i klinisk relevante doser, ikke hæmmer thiamintransport i mave-tarm-kanalen eller hjernen (se pkt. 4.2 og 4.8)

I studier af toksicitet efter gentagne doser på op til 9 måneders varighed, omfattede de vigtigste toksiciteter observeret hos mus, rotter og hunde knoglemarvshypoplasi, galdegangshypertrofi, nekrose og proliferation, lymfoid atrofi/udtømning, renal tubulær degeneration/nekrose, betændelse i mave-tarm-kanalen, degeneration/nekrose af skelet- og hjertemuskel, histiocytisk infiltration i lungen og evidens på immunsuppression herunder lungebetændelse og/eller abscesser. De højeste

plasmaeksponeringer, der blev opnået i toksicitetsstudier med gentagne doser, var forbundet med signifikant toksicitet, herunder mortalitet, og var under de tolererede plasmaeksponeringer hos patienter ved den højeste anbefalede dosis på 400 mg, hvilket antyder, at mennesker er mindre følsomme end non-kliniske arter over for fedratinibs toksiciteter. Der blev ikke opnået klinisk relevante eksponeringer i dyrearterne, der blev anvendt i de toksikologiske studier. Derfor har disse studier begrænset værdi med hensyn til at producere klinisk relevante sikkerhedsdata for fedratinib.

Fertilitet og tidlig fosterudvikling

Fedratinib havde ingen virkning på østralperiodens parametre, parringsevne, fertilitet, graviditetsrate eller reproduktionsparametre hos han- eller hunrotter. Eksponeringen (AUC) var ca. 0,10 til 0,13 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede dosis på 400 mg én gang dagligt. I et toksicitetsstudie med gentagne doser forårsagede fedratinib aspermi, oligospermi og seminiferøs tubulær degeneration ved eksponeringer hos hanhunde, der omtrent svarede til human klinisk eksponering (se pkt. 4.6).

Embryoføtal udvikling

Fedratinib administreret til drægtige rotter under organogenese (gestationsdag 6 til 17) var forbundet med uønskede embryoføtale virkninger, herunder post-implantationstab, lavere føtale kropsvægte og skeletale variationer. Disse virkninger forekom hos rotter ved ca. 0,1 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede daglige dosis til mennesker på 400 mg/dag. Hos kaniner medførte fedratinib ikke udviklingstoksicitet ved det højeste testede dosisniveau (eksponering ca. 0,08 gange den kliniske eksponering ved den anbefalede daglige dosis til mennesker).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Kapselindhold

Silicificeret mikrokrystallinsk cellulose (indeholder mikrokrystallinsk cellulose (E460) og silica; kolloid vandfri (E551)).
Natriumstearylfumarat

Kapselskal

Gelatine (E441)
Titandioxid (E171)
Rød jernoxid (E172)

Trykfarve

Shellac (E904)
Titandioxid (E171)
Propylenglycol (E1520)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

HDPE-beholder med børnesikret polypropylenlåg og varmeinduktionsforsegling.

Hver beholder indeholder 120 hårde kapsler og er pakket i en kartonæske.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal returneres til apotekspersonalet til bortskaffelse i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/20/1514/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 8. februar 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu.

BILAG II

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside https://www.ema.europa.eu.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

INREBIC 100 mg hårde kapsler
fedratinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder fedratinibdihydrochloridmonohydrat svarende til 100 mg fedratinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

120 hårde kapsler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

QR-koden skal indsættes
www.inrebic-eu-pil.com

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1514/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

INREBIC

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

BEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

INREBIC 100 mg hårde kapsler
fedratinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder fedratinibdihydrochloridmonohydrat svarende til 100 mg fedratinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

120 hårde kapsler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1514/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Inrebic 100 mg hårde kapsler
fedratinib

▼Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Inrebic
3. Sådan skal du tage Inrebic
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Inrebic?
Inrebic indeholder det aktive stof fedratinib. Det er en type af lægemidler, der kaldes ”proteinkinasehæmmere”.

Anvendelse
Inrebic bruges til at behandle voksne patienter med forstørret milt eller med symptomer relateret til myelofibrose, en sjælden form for blodkræft.

Virkning
En forstørret milt er et af kendetegnene ved myelofibrose. Myelofibrose er en sygdom i knoglemarven, hvor knoglemarven erstattes af arvæv. Den unormale marv kan ikke længere producere tilstrækkelige normale blodlegemer, og derfor forstørres milten betydeligt. Ved at blokere virkningen af visse enzymer (kaldet janus-associerede kinaser) kan Inrebic reducere størrelsen af milten hos patienter med myelofibrose og lindre symptomer såsom feber, nattesved, knoglesmerter og vægttab hos patienter med myelofibrose.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Inrebic

Tag ikke Inrebic
- Hvis du er allergisk over for fedratinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- Hvis du er gravid, eller har mistanke om, at du er gravid.

Advarsler og forsigtighedsregler
Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager disse kapsler og under behandlingen, hvis du har nogle af følgende tegn eller symptomer:

En tilstand, der påvirker hjernen kaldet encefalopati, herunder Wernickes encefalopati
- Forvirring, hukommelsestab eller besvær med at tænke, tab af balance eller gangbesvær.
- Øjenproblemer såsom tilfældig øjenbevægelse, dobbeltsyn, sløret syn og/eller synstab.
  Disse kan være tegn på en hjernepåvirkning, kaldet encefalopati, herunder Wernickes encefalopati, som kan medføre dødsfald.
  Kontakt straks din læge, hvis du får nogle af disse tegn eller symptomer.

Spørg lægen eller apotekspersonalet under behandlingen:
- Hvis du føler dig meget træt, har åndenød, bleg hud eller hurtig hjerterytme – dette kan være tegn på et lavt antal røde blodlegemer.
- Hvis du har usædvanlig blødning eller blå mærker under huden, blødning i længere tid end sædvanligt efter blodprøvetagning eller blødning fra tandkødet – dette kan være tegn på et lavt antal blodplader.
- Hvis du har hyppige eller tilbagevendende infektioner, som kan være et tegn på et lavt antal hvide blodlegemer.
- Hvis du har kvalme, opkastning eller diarré.
- Hvis du har eller på noget tidspunkt har haft nyreproblemer.
- Hvis du har eller på noget tidspunkt har haft leverproblemer.
- Hvis du har eller på noget tidspunkt har haft problemer med bugspytkirtlen.

Følgende er blevet observeret for en andet lignende type lægemiddel, der anvendes til behandling af leddegigt: hjerteproblemer, blodpropper og kræft. Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før eller under behandlingen, hvis du:
- er over 65 år. Patienter på 65 år eller derover kan være i øget risiko for hjerteproblemer, herunder hjerteanfald og nogle typer af kræft.
- har eller har haft hjerteproblemer.
- har eller har haft kræft.
- er ryger eller tidligere har røget.
- tidligere har haft blodpropper i venerne i dine ben (dyb venetrombose) eller lunger (lungeemboli).
- pludselig får åndenød eller vejrtrækningsbesvær, brystsmerter eller smerter i den øvre ryg, hævelse af benet eller armen, smerter eller ømhed i benet eller rødme eller misfarvning på benet eller armen, da dette kan være tegn på en blodprop i venerne.
- lægger mærke til nye vækster på huden eller ændringer i eksisterende vækster. Din læge kan anbefale, at du får foretaget regelmæssige hudundersøgelser, mens du tager Inrebic.

Din læge vil drøfte med dig, om Inrebic er egnet til dig.

<u>Blodprøver</u>
Før og under behandlingen vil du få taget blodprøver for at kontrollere dine blodcellekoncentrationer (røde blodlegemer, hvide blodlegemer og blodplader) og din lever- og bugspytkirtelfunktion.

Før behandlingen vil du få taget en blodprøve for at kontrollere din B1-vitaminkoncentration. Din læge vil ligeledes bede dig om at tage et vitamin B1-tilskud dagligt på 100 mg under behandlingen. Lægen kan også anmode om flere blodprøver for at kontrollere din B1-vitaminkoncentration under behandlingen.

Lægen kan justere dosen eller stoppe behandlingen baseret på resultaterne af blodprøverne.

Børn og unge
Inrebic bør ikke anvendes til børn eller unge under 18 år, da dette lægemiddel ikke er blevet undersøgt hos denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Inrebic
Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette skyldes, at Inrebic kan påvirke, hvordan nogle andre lægemidler virker. Visse andre lægemidler kan også påvirke den måde, Inrebic virker på.

Følgende kan øge risikoen for bivirkninger med Inrebic:
- Ketoconazol, fluconazol (anvendes til behandling af svampeinfektioner),
- Fluvoxamin (anvendes til behandling af depression),
- Ritonavir (anvendes til behandling af hiv-infektioner/aids).

Følgende kan reducere effektiviteten af Inrebic:
- Rifampicin (anvendes til at behandle tuberkulose (TB) og visse andre infektioner),
- Phenytoin (anvendes til at behandle epilepsi og kontrollere anfald eller kramper),
- Efavirenz (anvendes til at behandle hiv-infektioner/aids).

Inrebic kan påvirke andre lægemidler:
- Midazolam (anvendes til at hjælpe med at sove eller lindre angst),
- Omeprazol (anvendes til at behandle maveproblemer),
- Metoprolol (anvendes til at behandle angina pectoris eller højt blodtryk),
- Metformin (anvendes til at sænke blodsukkerniveauet),
- Endvidere simvastatin, S-mephenytoin og dextromethorphan.

Lægen vil beslutte, om dosen skal ændres.

Fortæl også lægen, hvis du for nylig har fået foretaget en operation, eller hvis du skal have foretaget en operation eller et indgreb, da Inrebic kan interagere med nogle beroligende lægemidler.

Graviditet og amning
Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Tag ikke Inrebic under graviditet. Hvis du er i stand til at blive gravid, skal du bruge sikker prævention, mens du tager disse kapsler, og undgå at blive gravid i mindst én måned efter den sidste dosis.

Du må ikke amme, mens du tager Inrebic og i mindst én måned efter den sidste dosis eftersom det ikke vides, om dette lægemiddel passerer over i brystmælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed
Hvis du er svimmel, må du ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før denne bivirkning er gået væk.

Inrebic indeholder natrium
Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Inrebic

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er 400 mg (fire × 100 mg kapsler) taget gennem munden én gang dagligt.

Du vil få taget blodprøver før og mens du tager dette lægemiddel for at overvåge din fremgang. Din læge vil ligeledes bede dig om at tage et vitamin B1-tilskud dagligt på 100 mg under behandlingen (se punkt 2 "Blodprøver").

Hvis du får visse bivirkninger, mens du tager Inrebic (se punkt 4), kan lægen sænke din dosis, holde en pause med eller stoppe behandlingen.

Sådan tager du disse kapsler
- Synk kapslerne hele, helst med vand.
- Undlad at åbne, knække eller tygge kapslerne.
- Kapslerne kan tages enten med eller uden mad, men det foretrækkes at tage dem med mad, for at undgå at få kvalme eller opkastning.

Du skal fortsætte med at tage Inrebic, så længe din læge siger, at du skal. Dette er en langtidsbehandling.

Hvis du har taget for meget Inrebic
Hvis du ved et uheld tager for mange Inrebic-kapsler eller en højere dosis end du skulle, skal du straks kontakte lægen eller apotekspersonalet.

Hvis du har glemt at tage Inrebic
Hvis du glemmer en dosis eller kaster op efter at have taget en kapsel, skal du springe den glemte dosis over og tage din næste planlagte dosis på dit sædvanlige tidspunkt den næste dag. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte eller opkastede kapsel.

Hvis du holder op med at tage Inrebic
Stop ikke behandlingen med Inrebic, medmindre lægen siger, at du skal.
Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl straks lægen, hvis du bemærker nogen af følgende symptomer, som kan være et tegn på en alvorlig tilstand, som påvirker hjernen, kaldet encefalopati (herunder Wernickes encefalopati):
- Forvirring, hukommelsestab eller besvær med at tænke,
- Tab af balance eller gangbesvær,
- Øjenproblemer, såsom dobbeltsyn, sløret syn, synstab eller tilfældige øjenbevægelser.

Kontakt lægen, hvis du får andre bivirkninger. Disse kan omfatte:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)
- Lav koncentration af røde blodlegemer, som kan forårsage træthed, åndenød, bleg hud eller hurtig hjerterytme *(blodmangel).*
- Reduktion i antallet af blodplader, hvilket kan gøre, at du let bløder eller får blå mærker *(trombocytopeni).*
- Reduktion i antallet af hvide blodlegemer (*neutropeni*), nogle gange med feber. Et lavt antal hvide blodlegemer kan nedsætte din evne til at bekæmpe infektion.
- Kvalme eller opkastning.
- Diarré.
- Forstoppelse.
- Blødning.
- Urinvejsinfektion.
- Hovedpine.

- Muskelspasmer.
- Træthed *(udmattelse)* eller svaghed *(asteni).*
- Ændringer i blodprøveresultater (*forhøjet alaninaminotransferase*, *forhøjet aspartataminotransferase*, *forhøjet blodkreatinin*, forhøjet *amylase*- og *lipase*koncentration). Disse kan være tegn på problemer med leveren, nyrerne eller bugspytkirtlen.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)
- Svimmelhed.
- Forhøjet blodtryk (*hypertension*).
- Fordøjelsesbesvær *(dyspepsi).*
- Knoglesmerter.
- Smerter i lemmer, hænder eller fødder (*smerter i ekstremiteter).*
- Vægtøgning.
- Smertefuld vandladning.

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Bilag V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og beholderen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Inrebic indeholder
- Aktivt stof: fedratinib. Hver hård kapsel indeholder fedratinibdihydrochloridmonohydrat svarende til 100 mg fedratinib.
- Øvrige indholdsstoffer:
  - Kapslens indhold indeholder silicificeret mikrokrystallinsk cellulose (indeholder mikrokrystallinsk cellulose (E460) og silica; kolloid vandfri (E551)) og natriumstearylfumarat (se punkt 2, ”Inrebic indeholder natrium”).
  - Kapselskallen indeholder gelatine (E441), titandioxid (E171) og rød jernoxid (E172).
  - Den hvide trykfarve består af shellac (E904), titandioxid (E171) og propylenglycol (E1520).

Udseende og pakningsstørrelser
- Inrebic er 21,4 -22,0 mm, rødbrune kapsler med ”FEDR” trykt på overdelen og ”100 mg” på underdelen med hvid trykfarve.
- Kapslerne er pakket i en HDPE-beholder med en forsegling og børnesikret polypropylenlåg. Hver beholder indeholder 120 kapsler og er pakket i en kartonæske.

Indehaver af markedsføringstilladelsen
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

Fremstiller
Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: https://www.ema.europa.eu. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Detaljerede og opdaterede oplysninger om dette lægemiddel kan også ses ved at scanne QR-koden på den ydre emballage med en smartphone. De samme oplysninger kan ses ved at klikke på følgende URL: www.inrebic-eu-pil.com.