

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Inrebic 100 mg kovat kapselit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää fedratinibidihydrokloridimonohydraattia määrän, joka vastaa 100 mg:a fedratinibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Punertavan ruskea, läpinäkymätön kapseli, 21,4–22,0 mm (koko 0), jossa on painomerkintä ”FEDR” hattu-osassa ja ”100 mg” runko-osassa valkoisella musteella.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Inrebic on tarkoitettu sellaisten primaarista myelofibroosia, polysytomia veran jälkeistä myelofibroosia tai essentiellin trombosytoosin jälkeistä myelofibroosia sairastavien aikuispotilaiden sairauteen liittyvän splenomegalian tai oireiden hoitoon, jotka eivät ole saaneet Janus-kinaasin (JAK) estäjähoitoa tai joita on hoidettu ruksolitinibilla.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Inrebic-hoito voidaan aloittaa ja sitä voidaan seurata vain syöpälääkehoitoihin perehtyneen lääkärin valvonnassa.

#### Annostus

Potilaiden, jotka saavat ruksolitinibihoitoa, on ennen Inrebic-hoidon aloittamista lopetettava ruksolitinibin käyttö asteittain ruksolitinibin valmisteyhteenvedon tietojen mukaisella tavalla.

Ennen Inrebic-hoidon aloittamista on testattava lähtötason tiamiinin (B1-vitamiinin) pitoisuudet, täydellinen verenk kuva, maksapaneeli, amylaasi-/lipaasiarvot, veren ureatyppi (BUN) ja kreatiiniinipitoisuus. Nämä on testattava myös ajoittain hoidon aikana ja kliinisen tarpeen mukaisesti. Inrebic-hoitoa ei pidä aloittaa potilaille, joilla on tiamiinin puutos, ennen kuin tiamiinin pitoisuudet on korjattu (ks. kohta 4.4). Inrebic-hoidon aloittamista ei suositella potilaille, joiden lähtötason verihituleiden määrä on alle  $50 \times 10^9/l$  ja absoluuttinen neutrofiilien määrä (ANC)  $< 1,0 \times 10^9/l$ .

On suositeltavaa käyttää estolääkityksenä antiemeettejä paikallisen hoitokäytännön mukaisesti ensimmäisten 8 hoitoviikon ajan. Niiden käyttöä voidaan jatkaa sen jälkeen kliinisen tarpeen mukaisesti (ks. kohta 4.4). Inrebic-valmisteen ottaminen rasvapitoisen aterian kanssa voi vähentää pahoinvoinnin ja oksentelun esiintyvyyttä.

Suositteltu Inrebic-annos on 400 mg kerran vuorokaudessa.

Hoitoa voidaan jatkaa niin pitkään kuin potilas saa kliinistä hyötyä. Annoksen muuttamista on harkittava hematologisten ja ei-hematologisten toksisuuksien kohdalla (taulukko 1). Inrebic-hoito on lopetettava niiden potilaiden kohdalla, jotka eivät pysty sietämään 200 mg:n vuorokausiannosta.

Jos annos jää väliin, seuraava aikataulun mukainen annos on otettava seuraavana päivänä. Ylimääräisiä kapseleita ei pidä ottaa väliin jääneen annoksen korvaamiseksi.

#### Annosmuutokset

Annosmuutokset hematologisten toksisuuksien, ei-hematologisten toksisuuksien ja Wernicken enkefalopatian (WE) hoitamiseksi on esitetty taulukossa 1.

#### *Tiamiinipitoisuuksiin liittyvä annoksen hallinta*

Jos tiamiinipitoisuudet ovat matalat, ne on nostettava asianmukaiselle tasolle ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana. Hoidon aikana tiamiinipitoisuudet on määritettävä ajoittain (esim. kuukausittain ensimmäisten 3 kuukauden ajan ja sen jälkeen 3 kuukauden välein) ja kliinisen tarpeen mukaisesti (ks. kohta 4.4).

#### *Annosmuutokset samanaikaisen voimakkaiden CYP3A4:n estäjien käytön yhteydessä*

Jos samanaikaista voimakkaiden CYP3A4:n estäjien käyttöä ei voida välttää, Inrebic-annos on pienennettävä 200 mg:aan. Potilasta on seurattava huolellisesti (esim. vähintään viikoittain) turvallisuuden vuoksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Tapauksissa, joissa samanaikainen voimakkaan CYP3A4:n estäjän anto keskeytetään, Inrebic-annos on nostettava 300 mg:aan kerran vuorokaudessa ensimmäisten kahden viikon ajaksi CYP3A4:n estäjän käytön keskeyttämisen jälkeen ja sen jälkeen 400 mg:aan kerran vuorokaudessa siedettävyyden mukaan. Muita annosmuutoksia on tehtävä tarpeen mukaisesti Inrebic-valmisteeseen liittyvän turvallisuuden ja tehon seurannan perusteella.

#### *Annoksen uudelleen nostaminen*

Jos annoksen pienentämiseen johtanut Inrebic-valmisteesta johtuva haittavaikutus on tehokkaasti hallinnassa ja toksisuus häviää vähintään 28 vuorokauden ajaksi, annosta voidaan nostaa uudelleen yhden annostason verran suuremmaksi kuukautta kohden alkuperäiseen annostasoon saakka. Annoksen uudelleen nostamista ei suositella, jos annoksen pienentäminen johtui 4. asteen ei-hematologisesta toksisuudesta,  $\geq 3$ . asteen alaniiniaminotransferaasiarvon (ALAT), aspartaattiaminotransferaasiarvon (ASAT) tai kokonaisbilirubiiniarvon suurenemisesta tai 4. asteen hematologisen toksisuuden uudelleen ilmaantumisesta.

**Taulukko 1: Annoksen pienentäminen hematologisten, ei-hematologisten hoitoon liittyvien toksisuuksien ja Wernicken enkefalopatian hoidon vuoksi**

<b>Hematologinen toksisuus</b>	<b>Annoksen pienentäminen</b>
Asteen 3 trombosytopenia ja aktiivinen verenvuoto (verihiutaleiden määrä $< 50 \times 10^9/l$ ) tai 4. asteen trombosytopenia (verihiutaleiden määrä $< 25 \times 10^9/l$ )	Inrebic-valmisteen antaminen keskeytetään, kunnes toksisuus on lieventynyt $\leq 2$ . asteen tasoiseksi (verihiutaleiden määrä $< 75 \times 10^9/l$ ) tai lähtötasolle. Annoksen antaminen aloitetaan uudelleen vuorokausiannoksella, joka on 100 mg viimeistä annettua annosta pienempi.

Asteen 4 neutropenia (absoluuttinen neutrofiilien määrä [ANC] < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l)	Inrebic-valmisteen antaminen keskeytetään, kunnes toksisuus on lieventynyt ≤ 2. asteen tasoiseksi (absoluuttinen neutrofiilien määrä < 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l) tai lähtötasolle. Annoksen antaminen aloitetaan uudelleen vuorokausiannoksella, joka on 100 mg viimeistä annettua annosta pienempi. Granulosyyttikasvutekijöitä voidaan käyttää lääkärin harkintaan perustuen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
Asteen 3 ja korkeampi anemia, transfuusio on aiheellinen (hemoglobiinipitoisuus < 80 g/l)	Inrebic-valmisteen antaminen keskeytetään, kunnes toksisuus on lieventynyt ≤ 2. asteen tasoiseksi (hemoglobiinipitoisuus < 100 g/l) tai lähtötasolle. Annoksen antaminen aloitetaan uudelleen vuorokausiannoksella, joka on 100 mg viimeistä annettua annosta pienempi.
Asteen 4 hematologisen toksisuuden uudelleen ilmaantuminen	Inrebic-valmisteen käyttö lopetetaan lääkärin harkintaan perustuen.
<b>Ei-hematologinen toksisuus</b>	<b>Annoksen pienentäminen</b>
≥ 3. asteen pahoinvointi, oksentelu tai ripuli, joka ei reagoi tukitoimenpiteisiin 48 tunnin sisällä	Inrebic-valmisteen antaminen keskeytetään, kunnes toksisuus on lieventynyt ≤ 1. asteen tasoiseksi tai lähtötasolle. Annoksen antaminen aloitetaan uudelleen vuorokausiannoksella, joka on 100 mg viimeistä annettua annosta pienempi.
≥ 3. asteen ALAT-/ASAT-arvo (> 5,0–20,0 x viitealueen yläraja [ULN]) tai bilirubiiniarvo (> 3,0–10,0 x viitealueen yläraja)	Inrebic-valmisteen antaminen keskeytetään, kunnes toksisuus on lieventynyt ≤ 1. asteen tasoiseksi (ASAT-/ALAT-arvo (> viitealueen yläraja – 3,0 x viitealueen yläraja) tai bilirubiiniarvo (> viitealueen yläraja – 1,5 x viitealueen yläraja)) tai lähtötasolle. Annoksen antaminen aloitetaan uudelleen vuorokausiannoksella, joka on 100 mg viimeistä annettua annosta pienempi.  ALAT-, ASAT- ja bilirubiiniarvoa (kokonais- ja suora) seurataan 2 viikon välein vähintään 3 kuukauden ajan annoksen pienentämisen jälkeen. Jos 3. asteen tai korkeampi arvon suureneminen ilmenee uudelleen, Inrebic-hoito keskeytetään.
≥ 3. asteen amylaasi-/lipaasiarvo (> 2,0–5,0 x viitealueen yläraja)	Inrebic-valmisteen antaminen keskeytetään, kunnes toksisuus on lieventynyt 1. asteen tasoiseksi (> viitealueen yläraja – 1,5 x viitealueen yläraja) tai lähtötasolle. Annoksen antaminen aloitetaan uudelleen vuorokausiannoksella, joka on 100 mg viimeistä annettua annosta pienempi.  Amylaasi-/lipaasiarvoja seurataan 2 viikon välein vähintään 3 kuukauden ajan annoksen pienentämisen jälkeen. Jos 3. asteen tai korkeampi arvon suureneminen ilmenee uudelleen, Inrebic-hoito lopetetaan.

≥ 3. asteen muut ei-hematologiset toksisuudet	Inrebic-valmisteen antaminen keskeytetään, kunnes toksisuus on lieventynyt ≤ 1. asteen tasoiseksi tai lähtötasolle. Annoksen antaminen aloitetaan uudelleen vuorokausiannoksella, joka on 100 mg viimeistä annettua annosta pienempi.
<b>Tiamiinipitoisuuksien ja Wernicken enkefalopatian hoito</b>	<b>Annoksen pienentäminen</b>
Tiamiinipitoisuudet, jotka ovat alle viitealueen (74–222 nmol/l)* mutta ≥ 30 nmol/l ilman Wernicken enkefalopatian löydöksiä tai oireita	Inrebic-hoito keskeytetään. Potilaalle annetaan 100 mg:n vuorokausiannos suun kautta otettavaa tiamiinia, kunnes tiamiinipitoisuudet palautuvat viitealueelle*. Inrebic-hoidon uudelleenaloitusta on harkittava, kun tiamiinipitoisuudet ovat viitealueen sisällä*.
Tiamiinipitoisuudet, jotka ovat < 30 nmol/l ilman Wernicken enkefalopatian löydöksiä tai oireita	Inrebic-hoito keskeytetään. Aloitetaan parenteraalinen tiamiinihoito terapeuttisilla annoksilla, kunnes tiamiinipitoisuudet palautuvat viitealueelle*. Inrebic-hoidon uudelleenaloitusta on harkittava, kun tiamiinipitoisuudet ovat viitealueen sisällä*.
Wernicken enkefalopatian löydöksiä tai oireita tiamiinipitoisuudesta riippumatta	Inrebic-hoito lopetetaan ja annetaan välittömästi parenteraalista tiamiinia terapeuttisilla annoksilla.

\* Tiamiinipitoisuuksien viitealue voi vaihdella laboratoriossa käytettyjen menetelmien mukaan.

### Erityiset potilasryhmät

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Potilaiden, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma [CLcr] 15 ml/min – 29 ml/min Cockcroft–Gaultin kaavan [C-G] perusteella), annosta on pienennettävä 200 mg:aan. Aloitusannoksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (CLcr 30 ml/min – 89 ml/min Cockcroft–Gaultin kaavan perusteella). Mahdollisen altistuksen lisääntymisen takia potilaat, joilla on aiemmin esiintynyt kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa, voivat tarvita vähintään viikoittaista turvallisuuden seuranta ja tarvittaessa annoksen muuttamista haittavaikutusten perusteella.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Inrebic-valmisteen farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Inrebic-valmisteen käyttöä on vältettävä niiden potilaiden kohdalla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pughin luokka C tai kokonaisbilirubiini > 3 kertaa viitealueen yläraja ja mikä tahansa ASAT-arvon suureneminen). Aloitusannoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta.

#### *Iäkkäät potilaat*

Annoksen muuttaminen ei ole erikseen tarpeen iäkkäille potilaille (> 65-vuotiaille).

#### *Pediatriset potilaat*

Inrebic-valmisteen turvallisuutta ja tehoa enintään 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Inrebic otetaan suun kautta.

Kapseleita ei pidä avata, murskata eikä pureskella. Ne on nieltävä kokonaisina, mieluiten veden kanssa. Ne voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Rasvapitoisen aterian kanssa ottaminen voi

vähentää pahoinvoinnin ja oksentelun esiintyvyyttä. Valmiste on näin ollen suositeltavaa ottaa ruoan kanssa.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Raskaus (ks. kohta 4.6).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Enkefalopatia, mukaan lukien Wernicken enkefalopatia

Vakavaa ja kuolemaan johtanutta enkefalopatiaa, mukaan lukien Wernicken enkefalopatiaa, on raportoitu Inrebic-valmistetta käyttäneillä potilailla. Wernicken enkefalopatia on neurologinen hätätilanne, joka johtuu tiamiinin (B1-vitamiinin) puutoksesta. Wernicken enkefalopatian merkkejä ja oireita voivat olla ataksia, psyykkisen tilan muutokset ja oftalmoplegia (esim. nystagmus, diplopia). Psyykkisen tilan muutos, sekavuus tai muistihäiriö on hälyttävä merkki mahdollisen enkefalopatian esiintymisestä, mukaan lukien Wernicken enkefalopatian. Tällöin on toteutettava täysimääräinen arviointi, joka sisältää neurologisen tutkimuksen, tiamiinipitoisuuksien arvioinnin ja kuvantamisen (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Potilaan tiamiinipitoisuudet ja ravitsemustilanne on arvioitava ennen Inrebic-hoidon aloittamista, ajoittain hoidon aikana (esim. kuukausittain ensimmäisten 3 kuukauden ajan ja sen jälkeen 3 kuukauden välein) ja kliinisen tarpeen mukaisesti. Inrebic-hoitoa ei pidä aloittaa potilaalle, jolla on tiamiinin puutos. Jos tiamiinipitoisuudet ovat matalia, ne on nostettava asianmukaiselle tasolle ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana. Jos enkefalopatiaa epäillään, Inrebic-hoito on lopetettava välittömästi ja parenteraalinen tiamiinihoito on aloitettava. Kaikki mahdolliset syytekijät on samalla arvioitava. Potilasta on seurattava, kunnes oireet ovat hävinneet tai lievittyneet ja tiamiinipitoisuudet ovat normalisoituneet (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

#### Anemia, trombosytopenia ja neutropenia

Inrebic-hoito voi aiheuttaa anemiaa, trombosytopeniaa ja neutropeniaa. Täydellinen verenkuvasta on tutkittava ennen hoitoa, ajoittain hoidon aikana ja kliinisen tarpeen mukaisesti (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Inrebic-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla hoitoa edeltävä verihiutaleiden määrä on  $< 50 \times 10^9/l$  ja absoluuttinen neutrofiilien määrä  $< 1,0 \times 10^9/l$ .

#### Anemia

Anemia ilmenee yleensä ensimmäisten 3 hoitokuukauden aikana. Potilaille, joiden hemoglobiinipitoisuus on alle 100 g/l hoidon alkaessa, kehittyy todennäköisemmin vähintään 3. asteen anemia hoidon aikana, ja heitä on seurattava tarkoin (esim. kerran viikossa ensimmäisen kuukauden ajan, kunnes hemoglobiinipitoisuus nousee). Potilaat, joille kehittyy anemia, voivat tarvita verensiirtoja. Annoksen pienentämistä on harkittava potilaille, joille kehittyy anemia, etenkin niille potilaille, jotka tarvitsevat punasolusiirtoja (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

#### Trombosytopenia

Trombosytopenia ilmenee yleensä ensimmäisten 3 hoitokuukauden aikana. Potilaille, joiden verihiutaleiden määrä on vähäinen ( $< 100 \times 10^9/l$ ) hoidon alkaessa, kehittyy todennäköisemmin vähintään 3. asteen trombosytopenia hoidon aikana, ja heitä on seurattava tarkoin (esim. kerran viikossa ensimmäisen kuukauden ajan, kunnes verihiutaleiden määrä nousee) (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Trombosytopenia on yleensä korjaantuva, ja sitä hoidetaan yleensä tukihoidolla, kuten hoidon keskeyttämisellä, annoksen pienentämisellä ja/tai tarvittaessa verihiutalesiirroilla. Potilaalle on kerrottava trombosytopeniaan liittyvästä kohonneesta verenvuodon riskistä.

### Neutropenia

Neutropenia oli yleensä korjaantuva, ja sitä hoidettiin keskeyttämällä Inrebic-hoito tilapäisesti (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

### Ruoansulatuselimistön tapahtumat

Pahoinvointi, oksentelu ja ripuli kuuluvat yleisimpiin haittavaikutuksiin Inrebic-hoitoa saaneilla potilailla. Useimmat haittavaikutuksista ovat 1. tai 2. asteen taseisia, ja ne ilmenevät tyypillisesti ensimmäisten 2 hoitoviikon aikana. Asianmukaista antiemeettistä estohoitoa (esim. 5-HT<sub>3</sub>-reseptoriagonisteja) on harkittava Inrebic-hoidon aikana. Ripulia hoidetaan ripulilääkevalmisteilla välittömästi oireiden alkaessa ensimmäistä kertaa. Tapauksissa, joissa on kyseessä vähintään 3. asteen pahoinvointi, oksentelu ja ripuli, joka ei reagoi tukitoimenpiteisiin 48 tunnin sisällä, Inrebic-hoito on keskeytettävä siihen saakka, kunnes oireet ovat lieventyneet 1. asteen taseisiksi tai vähäisemmiksi/lähtötasolle. Annoksen antaminen on aloitettava uudelleen vuorokausiannoksella, joka on 100 mg viimeistä annettua annosta pienempi. Tiimiinipitoisuuksia on seurattava, ja ne on nostettava tarpeen mukaan asianmukaiselle tasolle (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

### Maksatoksisuus

ALAT- ja ASAT-arvojen suurenemisesta on raportoitu Inrebic-hoidon yhteydessä. Yhdestä maksan vajaatoiminnan tapauksesta on raportoitu. Potilaan maksan toimintaa on seurattava ennen hoidon aloitusta, vähintään kuukausittain ensimmäisten 3 kuukauden ajan, ajoittain hoidon aikana ja kliinisen tarpeen mukaisesti. Havaitun toksisuuden jälkeen potilasta on seurattava vähintään 2 viikon välein toksisuuden häviämiseen saakka. ALAT- ja ASAT-arvojen suureneminen kumoutui yleensä annoksen muuttamisen tai hoidon pysyvän lopettamisen myötä (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

### Amylaasi-/lipaasiarvon suureneminen

Amylaasi- ja/tai lipaasiarvon suurenemisesta on raportoitu Inrebic-hoidon yhteydessä. Yhdestä haimatulehduksesta on raportoitu. Potilaan amylaasi- ja lipaasiarvoja on seurattava ennen hoidon aloitusta, vähintään kuukausittain ensimmäisten 3 kuukauden ajan, ajoittain hoidon aikana ja kliinisen tarpeen mukaisesti. Havaitun toksisuuden jälkeen potilasta on seurattava vähintään 2 viikon välein toksisuuden häviämiseen saakka. Vähintään 3. asteen amylaasi- ja/tai lipaasiarvojen osalta suositellaan annoksen muuttamista (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

### Kreatiniinipitoisuuden suureneminen

Kreatiniinipitoisuuden suurenemisesta on raportoitu Inrebic-hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Potilaan kreatiniinipitoisuuksia on seurattava ennen hoidon aloitusta, vähintään kuukausittain ensimmäisten 3 kuukauden ajan, ajoittain hoidon aikana ja kliinisen tarpeen mukaisesti. Vaikean munuaisten vajaatoiminnan (CL<sub>cr</sub> 15 ml/min – 29 ml/min Cockcroft–Gaultin kaavan perusteella) kohdalla suositellaan annoksen muuttamista (ks. kohta 4.2).

### Yhteisvaikutukset

Inrebic-valmisteen samanaikainen anto voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa lisää Inrebic-altistusta. Inrebic-altistuksen lisääntyminen voi lisätä haittavaikutusten riskiä. Voimakkaiden CYP3A4:n estäjien sijaan on harkittava vaihtoehtoisia hoitoja, jotka eivät estä voimakkaasti CYP3A4-aktiivisuutta. Jos voimakkaita CYP3A4:n estäjiä ei voida korvata muulla hoidolla, Inrebic-valmisteen annosta on pienennettävä annettaessa sitä voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (esim. ketokonatsoli, ritonaviiri) kanssa. Potilasta on seurattava huolellisesti (esim. vähintään viikoittain) turvallisuuden vuoksi (ks. kohdat 4.2 ja 4.5). Kohtalaisen CYP3A4:n estäjän pitkäkestoinen samanaikainen käyttö voi vaatia tarkkaa turvallisuusseurantaa ja tarpeen mukaan annoksen muuttamista haittavaikutusten perusteella.

CYP3A4- ja CYP2C19-entsyymejä samanaikaisesti estävät lääkkeet (esim. flukonatsoli, fluvoksamiini) tai CYP3A4:n ja CYP2C19:n estäjien yhteiskäyttö voivat lisätä Inrebic-altistusta. Niiden käyttöä on vältettävä potilaille, jotka saavat Inrebic-hoitoa (ks. kohta 4.5).

Lääkkeet, jotka indusoivat voimakkaasti tai kohtalaisesti CYP3A4-entsyymiä (esim. fenytoiini, rifampisiini, efavirentsi), voivat vähentää Inrebic-altistusta. Niiden käyttöä on vältettävä potilaille, jotka saavat Inrebic-hoitoa (ks. kohta 4.5).

Jos Inrebic on tarkoitus antaa samanaikaisesti CYP3A4:n substraatin (esim. midatsolaami, simvastatiini), CYP2C19:n substraatin (esim. omepratsoli, S-mefenytoiini) tai CYP2D6:n substraatin (esim. metoprololi, dekstrometorfaani) kanssa, samanaikaisesti annettavien lääkkeiden annoksia on muutettava tarvittaessa seuraten tarkoin turvallisuutta ja tehoa (ks. kohta 4.5).

Jos Inrebic on tarkoitus antaa samanaikaisesti sellaisten aineiden kanssa, jotka erittyvät munuaisten kautta orgaanisten kationien kuljettaja (OCT)2:n ja monilääke- ja toksiinipoistaja (MATE)1/2-K:n välityksellä (esim. metformiini), varovaisuutta on noudatettava ja annoksia on tarvittaessa muutettava (ks. kohta 4.5).

Hematopoeettisten kasvutekijöiden ja Inrebic-valmisteen samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu. Samanaikaisen annon turvallisuutta ja tehoa ei tunneta (ks. kohdat 4.5 ja 4.2).

### Erityiset potilasryhmät

#### *Läkkäät potilaat*

Käyttökokemus vähintään 75-vuotiaiden ikäryhmässä on rajallista. Kliinisissä tutkimuksissa 13,8 % (28/203) Inrebic-hoitoa saaneista potilaista oli vähintään 75-vuotiaita. Vakavia haittavaikutuksia ja hoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia ilmeni heillä useammin.

#### Apuaineet

Inrebic sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset fedratinibiin

Useat CYP-entsyymit metaboloivat fedratinibia *in vitro*. Eniten sitä metaboloii CYP3A4 ja vähäisemmässä määrin CYP2C19 ja flaviinia sisältävät mono-oksigenaasit (FMOt).

#### *Voimakkaat ja kohtalaiset CYP3A4:n estäjät*

Ketokonatsolin (voimakkaan CYP3A4:n estäjän, 200 mg kahdesti vuorokaudessa) samanaikainen anto fedratinibin kerta-annoksen (300 mg) kanssa lisäsi fedratinibin plasmapitoisuus–aika-käyrän alle jäävää nolla-ajasta äärettömään ulottuvaa pinta-alaa ( $AUC_{inf}$ ) noin kolminkertaiseksi (ks. kohta 4.2).

Fysiologiaan perustuvien farmokokineettisten (PBPK) mallinnusten perusteella kohtalaisten CYP3A4:n estäjien, erytromysiinin (500 mg kolme kertaa vuorokaudessa) tai diltiatseemin (120 mg kaksi kertaa vuorokaudessa), samanaikaisen käytön fedratinibin (400 mg kerran vuorokaudessa) kanssa ennakoitaan lisäävän fedratinibin  $AUC$ -arvoa vakaassa tilassa 1,2-kertaisesti (erytromysiini) ja 1,1-kertaisesti (diltiatseemi). Kohtalaisen CYP3A4-estäjän pitkäaikaisen, samanaikaisen käytön aiheuttamia haittavaikutuksia ei voi sulkea pois.

#### *Samanaikainen CYP3A4:n ja CYP2C19:n esto*

Samanaikaisesti annettavien kaksivaikutteisten tai yhdistelmähoitona käytettävien CYP3A4:n ja CYP2C19:n estäjien vaikutusta fedratinibin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. PBPK-simulaatiot viittaavat siihen, että samanaikainen kaksivaikutteisen CYP3A4:n ja CYP2C19:n estäjän anto fedratinibin kerta-annoksen kanssa voi lisätä fedratinibin  $AUC_{inf}$ -arvoa noin nelinkertaiseksi ja että tilanne voi muuttua fedratinibin useamman annoksen annon myötä CYP-entsyymien autoinhibition ja



autoinduktion monimutkaisten vuorovaikutusten takia. CYP3A4- ja CYP2C19-entsyymejä samanaikaisesti estävät lääkkeet (esim. flukonatsoli, fluvoksamiini) tai CYP3A4:n ja CYP2C19:n estäjien yhteiskäyttö voivat lisätä fedratinibialtistusta. Niiden käyttöä on vältettävä potilaille, jotka saavat fedratinibihoitoa.

#### Voimakkaat ja kohtalaiset CYP3A4:n induktorit

Rifampisiiniin (voimakas CYP3A4:n induktori: 600 mg kerran vuorokaudessa) samanaikainen anto fedratinibin kerta-annoksen (500 mg) kanssa pienensi fedratinibin  $AUC_{inf}$ -arvoa noin 80 % ja efavirentsin (kohtalainen CYP3A4:n induktori: 600 mg kerran vuorokaudessa) samanaikainen anto noin 50 %.

#### Protonipumpun estäjät

Pantopratsolin (protonipumpun estäjä, 40 mg vuorokaudessa) samanaikainen anto fedratinibin kerta-annoksen (500 mg) kanssa lisäsi fedratinibin  $AUC_{inf}$ -arvoa kliinisesti merkityksettömässä määrin (1,15-kertaiseksi). Näin ollen mahan pH-arvon nousemisella ei odoteta olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta fedratinibialtistukseen eikä annoksen muuttaminen ole tarpeen annettaessa fedratinibia samanaikaisesti mahan pH-arvoa nostavien lääkeaineiden kanssa.

#### Fedratinibin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

##### Vaikutukset entsyymeihin: CYP3A4:n, CYP2C19:n tai CYP2D6:n substraatit

Samanaikainen fedratinibin anto CYP3A4:n substraatin, midatsolaamin (2 mg), CYP2C19:n substraatin, omepratsolin (20 mg), ja CYP2D6:n substraatin, metoprololin (100 mg), kanssa lisää midatsolaamin  $AUC_{inf}$ -arvoa 3,8-kertaiseksi, omepratsolin arvoa 2,8-kertaiseksi ja metoprololin arvoa 1,8-kertaiseksi. Huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) nousee midatsolaamin osalta 1,8-kertaiseksi, omepratsolin osalta 1,1-kertaiseksi ja metoprololin osalta 1,6-kertaiseksi. Näin ollen CYP3A4:n, CYP2C19:n tai CYP2D6:n substraatteina toimivien lääkevalmisteiden annosta on muutettava tarpeen mukaan seuraten tarkasti turvallisuutta ja tehoa.

##### Vaikutukset kuljettajaproteiineihin

*In vitro* -tutkimuksissa fedratinibi estää P-glykoproteiinia (P-gp:tä), rintasyövän resistenssiproteiinia (BCRP:tä), MATE1:tä, MATE2-K:ta, orgaanisia anioneja kuljettavaa polypeptidiä (OATP)1B1:tä, OATP1B3:a ja OCT2:ta. Fedratinibin kerta-annoksen (600 mg) samanaikaisella annolla digoksiinin (P-gp:n substraatti: 0,25 mg), rosuvastatiinin (OATP1B1/1B3:n ja BCRP:n substraatti: 10 mg) ja metformiinin (OCT2:n ja MATE1/2-K:n substraatti: 1 000 mg) kerta-annoksen kanssa ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta digoksiinin, rosuvastatiinin ja metformiinin  $AUC_{inf}$ -arvoon. Metformiinin munuaispuhdistuma väheni 36 %, kun fedratinibia annettiin samanaikaisesti. Metformiinin glukoosia vähentävä farmakodynaaminen vaikutus vaikuttaa pienentyvän fedratinibin samanaikaisen annon yhteydessä glukoosin  $AUC_{0-3h}$ -arvon ollessa 17 % suurempi. Varovaisuutta on noudatettava ja annoksia on tarvittaessa muutettava käytettäessä aineita, jotka erittyvät munuaisten kautta OCT2:n ja MATE1/2-K:n välityksellä.

#### Hematopoeettiset kasvutekijät

Hematopoeettisten kasvutekijöiden ja fedratinibin samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu. Ei tiedetä, heikentääkö fedratinibin aiheuttama JAK-esto hematopoeettisten kasvutekijöiden tehoa tai vaikuttavatko hematopoeettiset kasvutekijät fedratinibin tehoon (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskaudenkehäisy

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehoitettava välttämään raskaaksi tuloa Inrebic-hoidon aikana, ja heidän on käytettävä tehokasta ehkäisyä Inrebic-hoidon aikana ja vähintään 1 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

## Raskaus

Ei ole olemassa tietoja Inrebic-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Näissä tutkimuksissa käytetty altistus oli vähäisempää kuin ihmisen altistus suositellulla annoksella. Vaikutusmekanisminsa perusteella Inrebic voi vahingoittaa sikiötä. Inrebic kuuluu lääkeryhmään, JAK:n estäjiin, jonka on osoitettu aiheuttavan alkio-sikiökuolleisuutta ja teratogeenisuutta tiineillä rotilla ja kaneilla kliinisesti merkittävillä altistuksilla. Inrebic on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3). Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 1 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen. Jos Inrebic-valmistetta käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi Inrebic-hoidon aikana, potilaalle on kerrottava sikiölle mahdollisesti aiheutuvasta vaarasta.

## Imetys

Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö fedratinibi/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Naisten ei pidä imettää Inrebic-hoidon aikana eikä vähintään 1 kuukauteen viimeisen Inrebic-annoksen jälkeen.

## Hedelmällisyys

Fedratinibin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole olemassa tietoja. Ei ole olemassa tietoja vaikutuksesta eläinten hedelmällisyyteen kliinisesti merkittävillä altistustasoilla (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Inrebic-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaiden, joille tulee heitehuimausta Inrebic-valmisteen ottamisen jälkeen, ei pidä ajaa autoa eikä käyttää koneita.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Inrebic-valmisteen yleiset turvallisuutta koskevat tiedot arvioitiin 608 potilaalla, jotka saivat jatkuvasti Inrebic-annoksia vaiheen 1, 2 ja 3 kliinisissä tutkimuksissa.

#### Primaarinen tai sekundaarinen myelofibroosi (JAKARTA, JAKARTA2, ARD11936)

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli primaarista myelofibroosia (MF), polysytemia veran jälkeistä myelofibroosia (post-PV MF) tai essentiellin trombosytoosin jälkeistä myelofibroosia (post-ET MF) sairastavia potilaita, jotka saivat Inrebic-valmistetta 400 mg (N=203), mukaan lukien aiemmin ruksolitinibialtistusta saaneet potilaat (N=97; JAKARTA2), altistuksen mediaanikesto oli 35,6 viikkoa (vaihteluväli 0,7–114,6 viikkoa) ja aloitettujen hoitajaksojen mediaanimäärä (1 hoitajakso = 28 vuorokautta) oli 9 hoitajaksoa. 63 % 203 potilaasta sai altistusta vähintään 6 kuukauden ajan ja 38 % sai altistusta vähintään 12 kuukauden ajan.

203:lla myelofibroosia sairastavalla potilaalla, joita hoidettiin 400 mg:n Inrebic-annoksella kliinisissä tutkimuksissa, yleisimmät ei-hematologiset haittavaikutukset olivat ripuli (67,5 %), pahoinvointi (61,6 %) ja oksentelu (44,8 %). Yleisimmät hematologiset haittavaikutukset olivat anemia (99,0 %) ja trombosytopenia (68,5 %) laboratorioarvojen perusteella (taulukko 2). Yleisimmät vakavat haittavaikutukset myelofibroosia sairastavilla potilailla, joita hoidettiin 400 mg:n annoksella, olivat anemia (2,5 % raportoitujen haittavaikutusten, ei laboratorioarvojen perusteella) ja ripuli (1,5 %). Hoito lopetettiin pysyvästi haittatapahtumasta johtuen syy-yhteydestä riippumatta 24 %:lla 400 mg:n Inrebic-annosta saaneista potilaista.

### Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset koko hoidon keston ajalta (taulukko 2) on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokan perusteella. Haittavaikutukset on esitetty esiintymistiheyden perusteella järjestyksessä kussakin elinjärjestelmäluokassa. Yleisimmin esiintyneet haittavaikutukset on esitetty ensimmäisinä. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

**Taulukko 2: Kaikki haittavaikutukset elinjärjestelmäluokan ja suositellun termin mukaan jaoteltuina**

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Kaikkien vaikeusasteiden esiintymistiheys</b>
<b>Infektiot</b>	Virtsatieinfektio	Hyvin yleinen
<b>Veri ja imukudos</b>	Anemia <sup>a</sup>	Hyvin yleinen
	Trombosytopenia <sup>a</sup>	Hyvin yleinen
	Neutropenia <sup>a</sup>	Hyvin yleinen
	Verenvuoto <sup>b</sup>	Hyvin yleinen
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Lipaasiarvon suureneminen <sup>a</sup>	Hyvin yleinen
	Amylaasiarvon suureneminen <sup>a</sup>	Hyvin yleinen
<b>Hermosto</b>	Päänsärky	Hyvin yleinen
	Wernicken enkefalopatia	Yleinen
	Heitehuimaus	Yleinen
<b>Verisuonisto</b>	Hypertensio	Yleinen
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Ripuli	Hyvin yleinen
	Oksentelu	Hyvin yleinen
	Pahoinvointi	Hyvin yleinen
	Ummetus	Hyvin yleinen
	Dyspepsia	Yleinen
<b>Maksa ja sappi</b>	Alaniiniaminotransferaasiarvon suureneminen <sup>a</sup>	Hyvin yleinen
	Aspartaattiaminotransferaasiarvon suureneminen <sup>a</sup>	Hyvin yleinen
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Luukipu	Yleinen
	Lihaskrampit	Hyvin yleinen
	Raajakipu	Yleinen
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	Veren kreatiniiniarvon suureneminen <sup>a</sup>	Hyvin yleinen
	Dysuria	Yleinen
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Uupumus/ Astenia	Hyvin yleinen
<b>Tutkimukset</b>	Painon nousu	Yleinen

MedDRA = Medical dictionary of regulatory activities -sanakirja

SMQ = Standardized MedDRA Query (useiden MedDRA-sanakirjan suositeltujen termien ryhmittely tietyin lääketieteellisen käsitteen ilmaiseiseksi).

<sup>a</sup> Esiintymistiheys perustuu laboratorioarvoon.

<sup>b</sup> Verenvuoto sisältää kaikki tyytit, jotka liittyvät trombosytopeniaan ja edellyttävät kliinistä interventiota. Verenvuoto on arvioitu MedDRA SMQ -haun verenvuototermejä käyttäen (laaja haku).

## Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

### Enkefalopatia, mukaan lukien Wernicken enkefalopatia

Vakavia enkefalopatiatapauksia, mukaan lukien yksi vahvistettu Wernicken enkefalopatiatapaus, raportoitiin 1,3 %:lla (8/608) Inrebic-hoitoa saaneista potilaista kliinisissä tutkimuksissa. 7 potilasta sai Inrebic-valmistetta annoksella 500 mg vuorokaudessa ennen neurologisten löydösten alkamista, ja heillä oli altistavia tekijöitä kuten aliravitsemus, ruoansulatuselimistön haittatapahtumia ja muita riskitekijöitä, jotka voivat johtaa tiamiinin puutukseen. Yhdellä Inrebic-hoitoa 400 mg:n annoksella saaneella potilaalla määriteltiin olleen maksaenkefalopatia. Useimmat tapahtumat lievittyivät siten, että joitakin neurologisia jäännösoireita jäi jäljelle, mukaan lukien muistinmenetykset, kognitiivinen häiriö ja heitehuimaus, pois lukien yksi kuolemaan johtanut tapaus (1/608; 0,16 %). Kyseessä oli potilas, jolla oli pään ja kaulan alueen syöpä, aivometastaasi, syömisvaikeus ja painonlaskua ja joka sai fedratinibia 500 mg toista käyttöaihetta varten tehdyssä tutkimuksessa (ks. kohdista 4.2 ja 4.4 seuranta- ja hoito-ohjeet sekä kohta 4.9).

### Ruoansulatuselimistöön kohdistuva toksisuus

Pahoinvointi, oksentelu ja ripuli kuuluvat yleisimpiin haittavaikutuksiin Inrebic-hoitoa saaneilla potilailla. Myelofibroosipotilailla, joita hoidettiin 400 mg:n Inrebic-annoksella, ripulia ilmeni 68 %:lla potilaista, pahoinvointia 62 %:lla potilaista ja oksentelua 45 %:lla potilaista. Asteen 3 tasoista ripulia ilmeni 5 %:lla potilaista, pahoinvointia 0,5 %:lla potilaista ja oksentelua 2 %:lla potilaista. Mediaaniaika minkä tahansa vaikeusasteen tasoisen pahoinvoinnin, oksentelun ja ripulin alkamiseen oli 2 vuorokautta. 75 % tapauksista ilmeni 3 viikon sisällä hoidon aloittamisesta. Ruoansulatuselimistöön kohdistuvan toksisuuden takia hoito keskeytettiin 11 %:lla potilaista ja annosta pienennettiin 9 %:lla potilaista. 400 mg:n Inrebic-hoito lopetettiin ruoansulatuselimistöön kohdistuvan toksisuuden takia 4 %:lla potilaista (ks. kohdista 4.2 ja 4.4 seuranta- ja hoito-ohjeet).

### Anemia

Primaarista tai sekundaarista myelofibroosia sairastavista potilaista, jotka saivat 400 mg:n Inrebic-hoitoa, 52 %:lle kehittyi 3. asteen anemia. Mediaaniaika 3. asteen anemiatapahtuman ensimmäiseen ilmenemiseen oli noin 60 vuorokautta. 75 % tapauksista ilmeni 4 kuukauden sisällä hoidon aloittamisesta. 58 % 400 mg:n Inrebic-hoitoa saaneista potilaista sai punasolusiirtoja. 400 mg:n Inrebic-hoito lopetettiin pysyvästi anemian takia 1,5 %:lla potilaista (ks. kohdista 4.2 ja 4.4 seuranta- ja hoito-ohjeet).

### Trombosytopenia

Primaarista tai sekundaarista myelofibroosia sairastavista potilaista, jotka saivat 400 mg:n Inrebic-hoitoa, 14 %:lle kehittyi 3. asteen trombosytopenia ja 9 %:lle kehittyi 4. asteen trombosytopenia. Mediaaniaika 3. tai 4. asteen trombosytopenian ensimmäiseen ilmenemiseen oli noin 70 vuorokautta. 75 % tapauksista ilmeni 7 kuukauden sisällä hoidon aloittamisesta. 9 % 400 mg:n Inrebic-hoitoa saaneista potilaista sai verihiutalesiirtoja. Kliinistä interventiota edellyttävää verenvuotoa (joka liittyi trombosytopeniaan) ilmeni 11 %:lla potilaista. Hoito lopetettiin trombosytopenian takia 3 %:lla potilaista (ks. kohdista 4.2 ja 4.4 seuranta- ja hoito-ohjeet).

### Neutropenia

Asteen 4 neutropeniaa ilmeni 3,5 %:lla potilaista. Neutropeniasta johtuvaa hoidon keskeyttämistä raportoitiin 0,5 %:lla potilaista (ks. kohdista 4.2 ja 4.4 seuranta- ja hoito-ohjeet).

### Maksatoksisuus

ALAT-arvon suurenemista ilmeni 52 %:lla ja ASAT-arvon suurenemista 59 %:lla (kaikki vaikeusasteet). ALAT-arvon osalta 3. tai 4. astetta ilmeni 3 %:lla ja ASAT-arvon osalta 2 %:lla 400 mg:n Inrebic-hoitoa saaneista potilaista. Mediaaniaika minkä tahansa vaikeusasteen

tasaisen transaminaasiarvon suurenemisen alkamiseen oli noin 1 kuukausi. 75 % tapauksista ilmeni 3 kuukauden sisällä hoidon aloittamisesta (ks. kohdista 4.2 ja 4.4 seuranta- ja hoito-ohjeet).

#### Amylaasi-/lipaasiarvon suureneminen

Amylaasiarvon suurenemista (kaikki vaikeusasteet) ilmeni 24 %:lla Inrebic-hoitoa saaneista myelofibroosia sairastavista potilaista ja lipaasiarvon suurenemista (kaikki vaikeusasteet) 40 %:lla potilaista. Useimmat näistä tapahtumista olivat 1. tai 2. asteen taseisia tapahtumia. Asteen 3 taseisia tapahtumia oli 2,5 %:lla ja 4. asteen tapahtumia 12 %:lla potilaista (ks. kohta 4.2). Mediaaniaika minkä tahansa vaikeusasteen taseiseen amylaasi- tai lipaasiarvon suurenemiseen oli 16 vuorokautta. 75 % tapauksista ilmeni 3 kuukauden sisällä hoidon aloittamisesta. Hoito lopetettiin amylaasi- ja/tai lipaasiarvon suurenemisen takia 1,0 %:lla 400 mg:n Inrebic-hoitoa saaneista potilaista (ks. kohdista 4.2 ja 4.4 seuranta- ja hoito-ohjeet).

#### Kreatiniinipitoisuuden suureneminen

Kreatiniinipitoisuuden suurenemista (kaikki vaikeusasteet) ilmeni 74 %:lla myelofibroosia sairastaneista potilaista, jotka saivat 400 mg:n Inrebic-hoitoa. Nämä tapaukset olivat yleensä oireettomia 1. tai 2. asteen tapahtumia. Asteen 3 tapahtumia havaittiin 3 %:lla potilaista. Mediaaniaika minkä tahansa vaikeusasteen taseisen kreatiniinipitoisuuden suurenemisen alkamiseen oli 27 vuorokautta. 75 % tapauksista ilmeni 3 kuukauden sisällä hoidon aloittamisesta. Kreatiniinipitoisuuden suurenemisen takia hoito keskeytettiin 1 %:lla potilaista ja annosta pienennettiin 0,5 %:lla potilaista. Hoito lopetettiin kreatiniinipitoisuuden suurenemisesta johtuen 1,5 %:lla 400 mg:n Inrebic-hoitoa saaneista potilaista (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Inrebic-valmisteiden yliannostuksesta on vain vähän kokemusta. Inrebic-valmisteiden kliinisten tutkimusten aikana myelofibroosia sairastavilla potilailla annosta nostettiin enintään 600 mg:aan vuorokaudessa. Tähän sisältyi yksi vahingossa tapahtunut yliannostus, kun potilas sai 800 mg. Yli 400 mg:n suuruisilla annoksilla ruoansulatuselimistön toksisuutta, uupumusta ja heitehuimausta sekä anemiaa ja trombosytopeniaa ilmeni yleisemmin. Yhdistetyissä kliinisissä tutkimuksista peräisin olevissa tiedoissa enkefalopatia, myös Wernickin enkefalopatia, oli yhteydessä 500 mg:n annoksiin. Yliannostuksen sattuessa Inrebic-hoitoa ei pidä enää antaa. Henkilöä on seurattava kliinisesti ja tukitoimenpiteet on toteutettava kliinisen tarpeen mukaisesti.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, proteiinkinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EJ02

#### Vaikutusmekanismi

Fedratinibi on kinaasin estäjä, jolla on aktiivisuutta villin tyypin ja mutationaalisesti aktivoitua Janus-kinaasi 2:ta (JAK2) ja FMS:n kaltaista tyrosiinikinaasi 3:a (FLT3) vastaan. Fedratinibi on JAK2:n selektiivinen estäjä, jonka inhibitorinen aktiivisuus kohdistuu enemmän JAK2:een kuin saman kinaasiperheen jäseniin JAK1:een, JAK3:een ja TYK2:een. Fedratinibi vähensi JAK2-välitteistä transkriptioproteiinien (STAT3/5) signaalitransduktorin ja aktivaattorin fosforylaatiota estäen pahanlaatuisten solujen proliferaation *in vitro* ja *in vivo*.

## Farmakodynaamiset vaikutukset

Fedratinibi estää sytokiinin indusoiman signaalinvälittäjän ja transkription aktivaattorin (STAT)3:n fosforylaation myelofibroosipotilaiden kokoveressä. 300, 400 tai 500 mg:n fedratinibikerta-annoksen anto sai aikaan maksimaalisen STAT3:n fosforylaation eston noin 2 tuntia annon jälkeen. Arvot palasivat lähelle lähtötasoa 24 tunnin kohdalla. Vastaavanlaisia eston tasoja saavutettiin vakaan tilan farmakokinetiikassa 1. hoitajakson päivänä 15 fedratinibin 300, 400 tai 500 mg:n vuorokausiannoksen annon jälkeen.

## Kliininen teho ja turvallisuus

Kaksi keskeistä kliinistä tutkimusta (JAKARTA ja JAKARTA2) tehtiin myelofibroosia sairastavilla potilailla. JAKARTA oli satunnaistettu, lumekontrolloitu vaiheen 3 tutkimus potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet JAK-estäjähoitoa. JAKARTA2 oli yhden hoitohaaran tutkimus, jossa oli aiemmin ruksolitinibihoitoa saaneita potilaita.

### JAKARTA: Myelofibroosipotilaat, jotka eivät olleet aiemmin saaneet JAK-estäjähoitoa

JAKARTA oli kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, lumekontrolloitu vaiheen 3 tutkimus potilailla, joilla oli keskisuuren riskin 2 tai korkean riskin myelofibroosi, polysytomia veran jälkeinen myelofibroosi tai essentiellin trombosytoosin jälkeinen myelofibroosi ja splenomegalia siten, että verihiutaleiden määrä oli  $\geq 50 \times 10^9/l$ . Yhteensä 289 potilasta satunnaistettiin saamaan joko Inrebic-valmistetta 500 mg (N=97), 400 mg (N=96) tai lumelääkettä (N=96) kerran vuorokaudessa vähintään 24 viikon ajan (6 x 28 vuorokauden hoitajaksoa). Lumelääkettä saaneet potilaat saivat siirtyä vaihtovuoroisesti 24 viikon jälkeen aktiivihoidon. 400 mg:n annos vaikutti olevan paremmin siedetty kuin 500 mg:n annos. Harvemmat 400 mg:n hoitohaarassa olleet potilaat raportoivat 3. tai 4. asteen hoitoon liittyviä haittatapahtumia (treatment emergent adverse events, TEAE), annoksen pienentämiseen tai hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittatapahtumia (TEAE) ja hoidon lopettamiseen johtaneita haittatapahtumia (TEAE). 59 % potilaista oli miehiä, ja mediaani-ikä oli 65 vuotta (vaihteluväli 27–86 vuotta). 40 % potilaista oli 65–74-vuotiaita ja 11 % potilaista vähintään 75-vuotiaita. 64 %:lla potilaista oli primaarinen myelofibroosi, 26 %:lla oli polysytomia veran jälkeinen myelofibroosi ja 10 %:lla oli essentiellin trombosytoosin jälkeinen myelofibroosi. 52 %:lla potilaista oli keskisuuren riskin 2 ja 48 %:lla oli korkean riskin sairaus. Lähtötason hemoglobiinin määrän mediaani oli 102 g/l (vaihteluväli 45–174 g/l). Verihiutaleiden mediaanimäärä oli  $213,5 \times 10^9/l$  (vaihteluväli 23,0–1155,0  $\times 10^9/l$ ). 16,3 %:lla potilaista verihiutaleiden määrä oli  $< 100 \times 10^9/l$  ja 83,7 %:lla potilaista verihiutaleiden määrä oli  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Potilaiden palpoitavissa olevan pernan mediaanipituus oli 15 cm (vaihteluväli 4–40 cm) lähtötilanteessa ja pernan mediaanitulavuus magneettikuvauksella (MK) tai tietokonetomografialla (TT) mitattuna oli 2568,0 ml (vaihteluväli 316–8244 ml) lähtötilanteessa. (Normaalin pernan tilavuuden mediaani on noin 215 ml.)

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat pernan tilavuuden vähenemisen  $\geq 35$  %:lla lähtötilanteeseen nähden viikon 24 kohdalla (hoitajakson 6 päättyessä) magneettikuvauksella tai TT-kuvauksella mitattuna ja 4 viikkoa myöhemmin vahvistettuna.

Tärkein toissijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joilla Total Symptom Score (TSS) -pistemäärä oli vähentynyt  $\geq 50$  %:lla lähtötilanteesta hoitajakson 6 päättyessä muokatun Myelofibrosis Symptoms Assessment Form (MFSAF) -arviointilomakkeen version 2.0 päiväkirjalla mitattuna.

Pernan tilavuuden vähenemistä koskevat analyysit on esitetty taulukossa 3.

**Taulukko 3: Niiden potilaiden prosenttiosuus, jotka saavuttivat pernan tilavuuden vähenemisen lähtötilanteeseen nähden hoitojakson 6 päättyessä vaiheen 3 JAKARTA-tutkimuksessa (hoitoaikeen mukainen [ITT] populaatio)**

Pernan tilavuus ja pernan koko hoitojakson 6 päättyessä	Inrebic 400 mg N=96 n (%)	Lumelääke N=96 n (%)
Pernan tilavuus		
Niiden potilaiden määrä (%), joilla pernan tilavuus oli vähentynyt vähintään 35 % hoitojakson 6 päättyessä	45 (46,9)	1 (1,0)
95 %:n luottamusväli	36,9; 56,9	0,0; 3,1
p-arvo	p < 0,0001	
Niiden potilaiden määrä (%), joilla pernan tilavuus oli vähentynyt vähintään 35 % hoitojakson 6 päättyessä (seurantakuvaus 4 viikkoa myöhemmin)	35 (36,5)	1 (1,0)
95 %:n luottamusväli	26,8; 46,1	0,0; 3,1
p-arvo	p < 0,0001	

Suurempi osa Inrebic 400 mg -haaran potilaista saavutti pernan tilavuuden vähenemisen  $\geq 35$  %:lla lähtötasoon nähden riippumatta siitä, esiintyikö heillä JAK<sup>V617F</sup>-mutaatio.

Kaplan–Meier-arvioiden perusteella pernavasteen mediaanikesto oli 18,2 kuukautta Inrebic 400 mg -haarassa.

Muokattu MFSAF-mittari sisälsi 6 keskeistä myelofibroosiin liittyvää oiretta: yöhikoilu, kutina, epä mukava tunne vatsassa, ennen aikainen kylläisyys, vasemmanpuoleisten kylkiluiden alainen kipu ja luu- tai lihaskipu. Oireet mitattiin asteikolla 0 (ei oiretta) – 10 (pahin kuviteltavissa oleva).

Niiden potilaiden prosenttiosuus (95 %:n luottamusväli), joiden TSS-pistemäärä väheni  $\geq 50$  % hoitojakson 6 päättyessä, oli 40,4 % (36/89, 95 %:n luottamusväli: 30,3 %; 50,6 %) Inrebic 400 mg -haarassa ja 8,6 % (7/81, 95 %:n luottamusväli: 2,5 %; 14,8 %) lumelääkehaarassa.

#### JAKARTA2: Myelofibroosipotilaat, joita on hoidettu ruksolitinibilla

JAKARTA2 oli avoin, yhden hoitohaaran monikeskustutkimus potilailla, joita oli aiemmin hoidettu ruksolitinibilla ja joilla oli diagnosoitu keskisuuren riskin 1 symptomaattinen, keskisuuren riskin 2 tai korkean riskin primaarinen myelofibroosi, polysytemia veran jälkeinen myelofibroosi tai essentiellin trombosytoosin jälkeinen myelofibroosi ja splenomegalia ja joilla verihutaleiden määrä oli  $\geq 50 \times 10^9/l$ . Yhteensä 97 potilasta, joita oli hoidettu suuressa määrin aiemmin (79 % potilasta oli saanut  $\geq 2$  aiempaa hoitoa ja 13 % oli saanut  $\geq 4$  aiempaa hoitoa), otettiin mukaan tutkimukseen. Heidän hoitonsa aloitettiin Inrebic-annoksella 400 mg kerran vuorokaudessa, ja annoskalointi 600 mg:aan oli sallittu. 55 % potilaista oli miehiä, ja mediaani-ikä oli 67 vuotta (vaihteluväli 38–83 vuotta). 46 % potilaista oli 65–74-vuotiaita ja 17 % potilaista vähintään 75-vuotiaita. 55 %:lla potilaista oli primaarinen myelofibroosi, 26 %:lla oli polysytemia veran jälkeinen myelofibroosi ja 19 %:lla oli essentiellin trombosytoosin jälkeinen myelofibroosi. 16 %:lla potilaista oli keskisuuren riskin 1 symptomaattinen, 49 %:lla oli keskisuuren riskin 2 ja 35 %:lla korkean riskin sairaus. Lähtötason hemoglobiinin määrän mediaani oli 98 g/l (vaihteluväli 68–153 g/l). Lähtötason verihutaleiden mediaanimäärä oli  $147,0 \times 10^9/l$  (vaihteluväli 48,0–929,0  $\times 10^9/l$ ). 34,0 %:lla potilaista verihutaleiden määrä oli  $< 100 \times 10^9/l$  ja 66,0 %:lla potilaista verihutaleiden määrä oli  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Potilaiden palpoitavissa olevan pernan mediaanipituus oli 18 cm (vaihteluväli 5–36 cm) lähtötilanteessa ja pernan mediaanitulavuus magneettikuvauksella (MK) tai tietokonetomografialla (TT) mitattuna oli 2893,5 ml (vaihteluväli 737–7815 ml) lähtötilanteessa.

Aiemman ruksolitinibialtistuksen mediaanikesto oli 10,7 kuukautta (vaihteluväli 0,1–62,4 kuukautta). 71 % potilaista oli saanut annoksena joko 30 mg tai 40 mg ruksolitinibia

vuorokaudessa ennen tutkimuksessa aloittamista.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat pernan tilavuuden vähenemisen  $\geq 35\%$ :lla lähtötilanteeseen nähden hoitajakson 6 päättyessä magneettikuvauksella tai TT-kuvauksella mitattuna.

Ensisijaisen päätetapahtuman osalta niiden potilaiden prosenttiosuus (95 %:n luottamusväli), jotka saavuttivat pernan tilavuuden vähenemisen  $\geq 35\%$ :lla magneettikuvauksella tai TT-kuvauksella määriteltynä 400 mg:n annoksella hoitajakson 6 päättyessä, oli 22,7 % (22/97, 95 % CI: 14,8 %, 32,3 %).

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Inrebic-valmisteen käytöstä myelofibroosin (MF) hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Fedratinibi annoksella 300 mg – 500 mg kerran vuorokaudessa (0,75–1,25 kertaa suositeltu annos 400 mg) saa aikaan annokseen suhteessa olevan nousun fedratinibin  $C_{\max}$ -pitoisuuden geometrisessa keskiarvossa ja plasmapitoisuus–aika-käyrän alle jäävässä pinta-alassa annostusvälin ( $AUC_{\text{tau}}$ ) aikana. Keskimääräiset vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 15 vuorokauden sisällä päivittäisellä annostuksella. Keskimääräiset kertymissuhteet ovat samanlaisia aikuispotilailla, joilla on primaarinen myelofibroosi, polysytomia veran jälkeinen myelofibroosi tai essentiellin trombosytoosin jälkeinen myelofibroosi (3–4 kertaisia).

Annoksella 400 mg kerran vuorokaudessa fedratinibin  $C_{\max,ss}$ -pitoisuuden geometrinen keskiarvo (vaihtelukerroin, %CV) on 1804 ng/ml (49 %) ja  $AUC_{\text{tau,ss}}$  on 26870 ng.h/ml (43 %) myelofibroosia sairastavilla potilailla.

400 mg:n kerran vuorokaudessa suun kautta annon jälkeen fedranitibi imeytyy nopeasti, saavuttaen  $C_{\max}$ -pitoisuuden vakaassa tilassa 3 tunnin kuluessa (vaihteluväli: 2–4 tuntia). Massatasapainoa koskevan ihmisillä tehdyn tutkimuksen perusteella fedratinibin oraalisen imeytymisen arvioidaan olevan noin 63–77-prosenttista.

Vähärasvainen, vähäkalorinen (yhteensä 162 kilokaloria: 6 % rasvasta, 78 % hiilihydraateista ja 16 % proteiinista) tai rasvapitoinen, kaloripitoinen (yhteensä 815 kilokaloria: 52 % rasvasta, 33 % hiilihydraateista ja 15 % proteiinista) aterian lisäksi 500 mg:n fedratinibikerta-annoksen  $AUC_{\text{inf}}$ -arvoa enintään 24 % ja  $C_{\max}$ -pitoisuutta enintään 14 %. Näin ollen fedratinibi voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa, koska ruoan ei havaittu vaikuttavan kliinisesti merkittävällä tavalla fedratinibin farmakokinetiikkaan. Rasvapitoisen aterian kanssa ottaminen voi vähentää pahoinvoinnin ja oksentelun esiintyvyyttä. Fedratinibi on näin ollen suositeltavaa ottaa ruoan kanssa.

### Jakautuminen

Fedratinibin keskimääräinen ilmeinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa on 1770 l myelofibroosia sairastavilla potilailla annoksella 400 mg kerran vuorokaudessa. Tämä viittaa laajaan kudoksiin jakautumiseen. Fedratinibi sitoutuu noin 95-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin, enimmäkseen  $\alpha_1$ -happamaan glykoproteiiniin.



## Biotransformaatio

Useat CYP-entsyymit metaboloivat fedratinibia *in vitro*. Eniten sitä metaboloii CYP3A4 ja vähäisemmässä määrin CYP2C19 ja flaviinia sisältävät mono-oksigenaasit (FMOt).

Fedratinibi oli vallitseva yhdiste (noin 80 % plasman radioaktiivisuudesta) systeemisessä verenkierrossa radioleimatun fedratinibin suun kautta annon jälkeen. Mikään metaboliiteista ei vastannut yli 10 %:sta kanta-aineeseen liittyvästä kokonaisaltistuksesta plasmassa.

## Eliminaatio

Yhden suun kautta annetun radioleimatun fedratinibin kerta-annoksen jälkeen eliminaatio tapahtui pääasiassa metabolian kautta. Noin 77 % radioaktiivisuudesta erittyi ulosteeseen ja vain noin 5 % erittyi virtsaan. Muuttumaton kanta-aine oli merkittävä komponentti *in excreta* vastaten keskimäärin noin 23 %:sta annoksesta ulosteessa ja 3 %:sta annoksesta virtsassa.

Fedratinibin farmakokinetiikan tunnuspiirteinä ovat kaksivaiheinen dispositio, efektiivinen 41 tunnin pituinen puoliintumisaika, noin 114 tunnin pituinen terminaalinen puoliintumisaika ja näennäinen puhdistuma 13 l/h (CL/F) (CV% 51) myelofibroosia sairastavilla potilailla.

## Erietyiset potilasryhmät

### Ikä, kehonpaino, sukupuoli ja rotu

452 potilaalta peräisin olevien kumulatiivisten tietojen populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei havaittu kliinisesti merkittävää vaikutusta fedratinibin farmakokinetiikkaan iän osalta (analyysi sisälsi 170 potilasta, joiden ikä oli 65–74 vuotta; 54 potilasta, joiden ikä oli 75–84 vuotta ja 4 potilasta, joiden ikä oli vähintään 85 vuotta), kehonpainon osalta (40–135 kg), sukupuolen osalta (analyysi sisälsi 249 miestä ja 203 naista) eikä rodun osalta (analyysi sisälsi 399 valkoista, 7 mustaa, 44 aasialaista ja 2 muuta rotua edustavaa).

### Munuaisten vajaatoiminta

Fedratinibin 300 mg:n kerta-annoksen jälkeen fedratinibin AUC<sub>inf</sub>-arvo suureni 1,5-kertaiseksi tutkittavilla, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (CL<sub>Cr</sub> 30 ml/min – 59 ml/min Cockcroft–Gaultin kaavan perusteella) ja 1,9-kertaiseksi tutkittavilla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (CL<sub>Cr</sub> 15 ml/min – 29 ml/min Cockcroft–Gaultin kaavan perusteella), verrattuna tutkittaviin, joilla munuaisten toiminta oli normaalia (CL<sub>Cr</sub> ≥ 90 ml/min Cockcroft–Gaultin kaavan perusteella).

452 potilaalta peräisin olevien kumulatiivisten tietojen populaatiofarmakokineettisessä analyysissä lievän munuaisten vajaatoiminnan (määritelmänä 60 ≤ CL<sub>Cr</sub> < 90 ml/min) ei havaittu vaikuttavan kliinisesti merkittävällä tavalla fedratinibin farmakokinetiikkaan.

### Maksan vajaatoiminta

Fedratinibin suun kautta annetun 300 mg:n kerta-annoksen turvallisuutta ja farmakokinetiikkaa arvioitiin tutkimuksessa tutkittavilla, joiden maksan toiminta oli normaalia ja tutkittavilla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (Child–Pughin luokka A). Tutkittavilla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta, ei havaittu kliinisesti merkittävää vaikutusta fedratinibin farmakokinetiikkaan verrattuna tutkittaviin, joiden maksan toiminta oli normaalia.

452 potilaalta peräisin olevien kumulatiivisten tietojen populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei havaittu kliinisesti merkittävää vaikutusta fedratinibin farmakokinetiikkaan lievän maksan vajaatoiminnan osalta (määritelmänä kokonaisbilirubiini ≤ viitealueen yläraja ja ASAT-arvo > viitealueen yläraja tai kokonaisbilirubiini 1–1,5 kertaa viitealueen yläraja ja mikä tahansa ASAT-arvon suureneminen; n=115) eikä kohtalaisen maksan vajaatoiminnan osalta (määritelmänä kokonaisbilirubiini > 1,5–3 kertaa viitealueen yläraja ja mikä tahansa ASAT-arvo; n=17).

Fedratinibin farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pughin luokka C) (ks. kohta 4.2).

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Fedratinibia on arvioitu turvallisuusfarmakologiaa, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja lisääntymistoksisuutta koskevissa tutkimuksissa sekä karsinogeenisuutta koskevassa tutkimuksessa. Fedratinibi ei ollut genotoksinen eikä karsinogeeninen 6 kuukauden ikäisen Tg.rasH2-transgeenisen hiiren mallissa. Prekliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että kliinisesti merkittävillä annoksilla fedratinibi ei estä tiamiinin kuljetusta ruoansulatuskanavassa eikä aivoissa (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Enintään 9 kuukauden pituisissa toistuvan altistuksen toksisuustutkimuksissa hiirillä, rotilla ja koirilla pääasiallisia havaittuja toksisuuksia olivat muun muassa luuytimen hypoplasia; sappitiehyiden hypertrofia, nekroosi ja proliferaatio; imukudoksen atrofia/depleetio; munuaistubulusten degeneraatio/nekroosi; ruoansulatuskanavan tulehdus; luusto- ja sydänlihaksen degeneraatio/nekroosi; keuhkon histiosyyttinen infiltraatio; sekä immunosuppression oireet, mukaan lukien keuhkokuume ja/tai absessit. Toistuvaa altistusta koskevien toksikologisuustutkimusten korkeimmat plasma-altistukset olivat yhteydessä merkittävään toksisuuteen, myös kuolleisuuteen. Ne olivat alle siedettyjen plasma-altistusten, jotka saavutetaan korkeimmalla suositellulla 400 mg:n annoksella. Tämä viittaa siihen, että ihmiset ovat vähemmän sensitiivisiä fedratinibin toksisuuksille kuin prekliiniset lajit. Kliinisesti merkittävää altistusta ei saavutettu toksikologisissa tutkimuksissa käytetyillä lajeilla, joten näiden tutkimusten arvo fedratinibia koskevien, kliinisesti merkittävien turvallisuustietojen tuottamisessa on rajallinen.

#### Hedelmällisyys ja varhaisvaiheen alkion kehitys

Fedratinibilla ei ollut vaikutusta kiimakierron parametreihin, parittelun onnistumiseen, hedelmällisyyteen, tiineystiheyteen eikä lisääntymisparametreihin uros- tai naarasrotilla. Altistus (AUC) oli noin 0,10–0,13-kertaista kliiniseen altistukseen nähden suositellulla annoksella 400 mg kerran vuorokaudessa. Toistuvan altistuksen toksisuutta koskevassa tutkimuksessa altistustasoilla, jotka vastasivat suunnilleen ihmisen kliinistä altistusta, fedratinibi aiheutti aspermiaa, oligospermiaa ja siementiehyiden degeneraatiota uroskoirilla (ks. kohta 4.6).

#### Alkion ja sikiön kehitys

Tiineille rotille organogeneesin aikana (gestaatiopäivinä 6–17) annettu fedratinibi oli yhteydessä haitallisiin alkioon ja sikiöön kohdistuviin vaikutuksiin, kuten implantaation jälkeiseen keskenmenoon, pienempiin sikiöiden kehonpainoihin ja luuston variaatioihin. Nämä vaikutukset ilmenivät rotilla noin 0,1-kertaisella altistuksella siihen kliiniseen altistukseen nähden, joka saavutetaan suositellulla ihmisen vuorokausiannoksella 400 mg/vrk. Kaneilla fedratinibi ei aiheuttanut kehitystoksisuutta korkeimmalla testatulla annostasolla (altistus noin 0,08-kertaista kliiniseen altistukseen nähden suositellulla ihmisen vuorokausiannoksella).

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Kapselin sisältö

Silikonoitu mikrokiteinen selluloosa (sisältää mikrokiteistä selluloosaa (E460) ja vedetöntä kolloidista piidioksidia (E551)).

Natriumstearyyli-fumaraatti

## Kapselin kuori

Liivate (E441)  
Titaanidioksidi (E171)  
Punainen rautaoksidi (E172)

## Painomuste

Shellakka (E904)  
Titaanidioksidi (E171)  
Propyleeniglykoli (E1520)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

4 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Suurtiheyspolyeteenistä (HDPE) valmistettu purkki, jossa on polypropyleenistä valmistettu turvasuljin ja lämpöinduktiosinetti.

Yksi purkki sisältää 120 kovaa kapselia ja on pakattu pahvikoteloon.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on palautettava apteekkihenkilökunnalle turvallista hävittämistä varten paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/20/1514/001

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8. helmikuuta 2021

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIKOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

INREBIC 100 mg kovat kapselit  
fedratinibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kova kapseli sisältää fedratinibidihydrokloridimonohydraattia määrän, joka vastaa 100 mg:a fedratinibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

120 kovaa kapselia.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

QR-koodi lisätään

[www.inrebic-eu-pil.com](http://www.inrebic-eu-pil.com)

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1514/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

INREBIC

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PURKKI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

INREBIC 100 mg kovat kapselit  
fedratinibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kova kapseli sisältää fedratinibidihydrokloridimonohydraattia määrän, joka vastaa 100 mg:a fedratinibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

120 kovaa kapselia.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1514/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### Inrebic 100 mg kovat kapselit fedratinibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Inrebic on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Inrebic-valmistetta
3. Miten Inrebic-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Inrebic-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Inrebic on ja mihin sitä käytetään**

##### **Mitä Inrebic on**

Inrebic sisältää vaikuttavaa ainetta fedratinibia. Se on lääke, joka kuuluu ”proteiinikinaasin estäjät” -nimisiin lääkkeisiin.

##### **Mihin Inrebic-valmistetta käytetään**

Inrebic-valmistetta käytetään sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on laajentunut perna tai myelofibroosiin, harvinaiseen verisyövän muotoon, liittyviä oireita.

##### **Miten Inrebic toimii**

Pernan laajentuminen on yksi myelofibroosin tunnuspiirteistä. Myelofibroosi on luuytimen häiriö, jossa luuydin korvautuu arpikudoksella. Epänormaali luuydin ei pysty enää tuottamaan tarpeeksi verisoluja, ja tästä johtuen perna laajenee merkittävästi. Estämällä tiettyjen entsyymien (Janus-kinaasien) vaikutuksen Inrebic voi pienentää pernan kokoa myelofibroosia sairastavilla potilailla ja lievittää näiden potilaiden oireita kuten kuumetta, yöhikoilua, luukipua ja painon laskua.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Inrebic-valmistetta**

##### **Älä ota Inrebic-valmistetta**

- jos olet allerginen fedratinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet tai epäilet olevasi raskaana.

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat näitä kapseleita ja hoidon aikana, jos sinulla on jokin seuraavista merkeistä tai oireista:

*Enkefalopatia-niminen sairaus, joka vaikuttaa aivoihin, mukaan lukien Wernicken enkefalopatia*

- sekavuus, muistin menetys tai ajattelun vaikeudet, tasapainon menettäminen tai kävelyvaikeudet
  - silmäongelmat, kuten sattumanvaraiset silmänliikkeet, kaksoiskuvat, näön hämärtyminen ja näön heikkeneminen
- Nämä voivat olla merkkeinä enkefalopatia-nimisestä aivosairaudesta, myös Wernicken enkefalopatiasta, joka voi johtaa kuolemaan. Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos sinulla ilmenee jokin näistä merkeistä tai oireista:

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa hoidon aikana

- jos sinulla on voimakasta väsymyksen tunnetta, hengenahdistusta, kalpea iho tai nopea sydämensyke – nämä voivat olla merkkejä vähäisestä veren punasolujen määrästä
- jos sinulla on epätavallista verenvuotoa tai epätavallisia ihon alaisia mustelmia, tavallista pidempää verenvuotoa verinäytteen oton jälkeen tai ienverenvuotoa – nämä voivat olla merkkejä vähäisestä verihiutaleiden määrästä
- jos sinulla on usein ilmeneviä tai uusiutuvia tulehduksia, jotka voivat olla merkkejä vähäisestä veren valkosolujen määrästä
- jos sinulla on pahoinvointia, oksentelua tai ripulia
- jos sinulla on tai on joskus ollut munuaisiin liittyviä ongelmia
- jos sinulla on tai on joskus ollut maksaan liittyviä ongelmia
- jos sinulla on tai on joskus ollut haimaan liittyviä ongelmia.

#### Verikokeet

Ennen hoitoa ja hoidon aikana sinulle tehdään verikokeita verisolujen (punasolut, valkosolut ja verihiutaleet) pitoisuuksien ja B1-vitamiinin pitoisuuksien tarkistamiseksi sekä maksan ja haiman toiminnan tarkistamiseksi. Lääkäri voi muuttaa annosta tai lopettaa hoidon verikokeiden tulosten perusteella.

#### **Lapset ja nuoret**

Inrebic-valmistetta ei pidä käyttää alle 18-vuotiaille lapsille tai nuorille, koska tätä lääkettä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

#### **Muut lääkevalmisteet ja Inrebic**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä johtuu siitä, että Inrebic voi vaikuttaa siihen, miten jotkin muut lääkkeet toimivat. Jotkin muut lääkkeet voivat myös vaikuttaa siihen, miten Inrebic toimii.

Seuraavat lääkkeet voivat lisätä haittavaikutusten riskiä Inrebic-lääkkeen käytön yhteydessä:

- ketokonatsoli, flukonatsoli (käytetään sienitulehdusten hoitoon)
- fluvoksamiini (käytetään masennuksen hoitoon)
- ritonaviiri (käytetään HIV-infektioiden/AIDSin hoitoon).

Seuraavat lääkkeet voivat vähentää Inrebic-valmisteen tehokkuutta:

- rifampisiini (käytetään tuberkuloosin ja muutamien muiden infektioiden hoitoon)
- fenytoiini (käytetään epilepsian hoitoon ja kouristuskohtausten hallintaan)
- efavirensi (käytetään HIV-infektioiden/AIDSin hoitoon).

Inrebic voi vaikuttaa muihin lääkkeisiin:

- midatsolaami (käytetään nukkumisen helpottamiseen tai ahdistuneisuuden lievittämiseen)
- omepratsoli (käytetään mahaongelmien hoitoon)
- metoprololi (käytetään rasisurintakivun tai korkean verenpaineen hoitoon)
- metformiini (käytetään verensokeriarvojen pienentämiseen)
- myös simvastatiini, S-mefenytoiini ja deksametorfaani.

Lääkäri päättää, onko annosta tarpeen muuttaa.

Kerro myös lääkärille, jos sinulle on vastikään tehty leikkaus tai jos sinulle tullaan tekemään leikkaus tai toimenpide, koska Inrebic-valmisteella voi olla yhteisvaikutuksia joidenkin rauhoittavien lääkkeiden kanssa.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Älä ota Inrebic-valmistetta raskauden aikana. Jos voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä näiden kapseleiden oton aikana ja vältettävä tulemasta raskaaksi vähintään yhden kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Älä imetä Inrebic-valmistetta ottaessasi äläkä vähintään yhteen kuukauteen viimeisen annoksen jälkeen, sillä ei tiedetä, erittykö tämä lääke rintamaitoon.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Jos tunnet huimausta, älä aja tai käytä koneita, kunnes nämä haittavaikutukset ovat hävinneet.

### **Inrebic sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten Inrebic-valmistetta otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu annos on 400 mg (neljä 100 mg:n kapselia) suun kautta kerran vuorokaudessa.

Sinulle tehdään verikokeita ennen tämän lääkkeen ottamista ja sen ottamisen aikana voitisi edistymisen seuraamiseksi.

Jos sinulle tulee tiettyjä haittavaikutuksia Inrebic-hoidon aikana (ks. kohta 4), lääkäri voi pienentää annosta tai keskeyttää tai lopettaa hoidon.

### **Näiden kapseleiden ottaminen**

- Niele kapselit kokonaisina, mieluiten veden kanssa.
- Älä avaa, murskaa tai pureskele kapseleita.
- Kapselit voidaan ottaa joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa, mutta ne on parempi ottaa ruuan kanssa pahoinvoinnin tunteen tai oksentelun välttämiseksi.

Jatka Inrebic-valmisteen ottamista niin pitkään kuin lääkäri määrää. Tämä on pitkäkestoinen hoito.

### **Jos otat enemmän Inrebic-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos otat vahingossa liian monta Inrebic-kapselia tai suuremman annoksen kuin sinun pitäisi, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.

### **Jos unohdat ottaa Inrebic-valmistetta**

Jos sinulla jää annos väliin tai oksennat kapselin ottamisen jälkeen, jätä väliin jäänyt annos kokonaan väliin ja ota seuraava aikataulun mukainen annos normaaliin aikaan seuraavana päivänä. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tai oksentamasi kapselin.

### **Jos lopetat Inrebic-valmisteen oton**

Älä lopeta Inrebic-valmisteen ottoa, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.



#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Kerro välittömästi lääkärille, jos huomaat jonkin seuraavista oireista, joka voi olla merkinä vakavasta aivoihin vaikuttavasta enkefalopatia-nimisestä sairaudesta (myös Wernicken enkefalopatiasta):**

- sekavuus, muistinmenetys tai ajattelun vaikeudet
- tasapainon menettäminen tai kävelyvaikeus
- silmäongelmat, kuten kaksoiskuvat, näön hämärtyminen ja näön heikkeneminen tai sattumanvaraiset silmänliikkeet.

Jos havaitset muita haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Niitä voivat olla mm. seuraavat:

**Hyvin yleiset haittavaikutukset** (voivat esiintyä useammalla kuin yhdellä 10:stä henkilöstä)

- vähäiset veren punasolujen pitoisuudet, jotka voivat aiheuttaa väsymystä, hengenahdistusta, ihon kalpeutta tai nopeaa sydämensykkettä (*anemia*)
- verihiutaleiden määrän väheneminen, joka voi aiheuttaa verenvuoto- tai mustelmaherkkyyttä (*trombosytopenia*)
- veren valkosolujen määrän väheneminen (*neutropenia*), johon joskus liittyy kuume. Vähäinen valkosolujen määrä voi heikentää kykyä taistella infektioita vastaan.
- pahoinvointi tai oksentelu
- ripuli
- ummetus
- verenvuoto
- virtsatietulehdus
- päänsärky
- lihaskrampit
- väsymys (*uupumus*) tai heikkous (*astenia*)
- muutokset verikokeiden tuloksissa (*alaniiniaminotransferaasiarvon suureneminen, aspartaattiaminotransferaasiarvon suureneminen, veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen, amylaasi- ja lipaasipitoisuuksien suureneminen*). Nämä voivat olla maksa-, munuais- tai haimaongelmien merkkejä.

**Yleiset haittavaikutukset** (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

- huimaus
- verenpaineen nousu (*hypertensio*)
- ruuansulatushäiriö (*dyspepsia*)
- luukipu
- kipu raajoissa, kämmenissä tai jalkaterissä (*raajakipu*)
- painonnousu
- kipu virtsatessa.

#### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

#### 5. Inrebic-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pahvikotelossa ja purkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Inrebic sisältää

- Vaikuttava aine on fedratinibi. Yksi kova kapseli sisältää fedratinibidihydrokloridimonohydraattia määrän, joka vastaa 100 mg:a fedratinibia.
- Muut aineet ovat:
  - Kapselin sisällä on silikonoitua mikrokiteistä selluloosaa (sisältää mikrokiteistä selluloosaa (E460) ja vedetöntä kolloidista piidioksidia (E551)) ja natriumstearyylifumaraattia (ks. kohta 2, ”Inrebic sisältää natriumia”).
  - Kapselin kuori sisältää liivatetta (E441), titaanidioksidia (E171) ja punaista rautaoksidia (E172).
  - Valkoisen painomusteen ainesosat ovat shellakka (E904), titaanidioksidi (E171) ja propyleeniglykoli (E1520).

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

- Inrebic-valmiste on 21,4–22,0 mm kokoinen punertavan ruskea kapseli, jossa on painomerkintä ”FEDR” hattuosassa ja ”100 mg” runko-osassa valkoisella musteella.
- Kapselit on pakattu suuritiheyspolyeteenistä (HDPE) valmistettuun purkkiin, jossa on sinetti ja polypropyleenistä valmistettu turvasuljin. Yksi purkki sisältää 120 kapselia ja on pakattu pahvikoteloon.

### Myyntiluvan haltija

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

### Valmistaja

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

### Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

### Muut tiedonlähteet

Yksityiskohtaista ja päivitettyä tietoa tästä lääkkeestä on saatavissa skannaamalla ulkopakkaukseen merkitty QR-koodi älypuhelimella. Samat tiedot ovat saatavissa myös seuraavasta verkkosivustosta: [www.inrebic-eu-pil.com](http://www.inrebic-eu-pil.com).

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.