

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Inrebic 100 mg hörð hylki

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hart hylki inniheldur fedratinib díhýdróklóríð einhýdrat sem jafngildir 100 mg af fedratinibi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Rauðbrún ógegnsæ hylki, 21,4 - 22,0 mm (stærð 0), með áprentuðu „FEDR“ á lokinu og „100 mg“ á botninum með hvítu bleki.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Inrebic er ætlað til meðferðar við sjúkdómstengdri miltisstækkun eða einkennum hjá fullorðnum sjúklingum með frumkomið mergnetjuhersli (primary myelofibrosis), mergnetjuhersli í kjölfar frumkomins rauðkornablæðis (post polycythaemia vera myelofibrosis) eða mergnetjuhersli í kjölfar sjálfvakinnar blóðflagnafjölgunar (post essential thrombocythaemia myelofibrosis) sem hafa ekki fengið fyrri meðferð með Janus tengdum kínasa (JAK) hemli eða sem hafa fengið meðferð með ruxolitinibi.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Upphaf meðferðar og eftirlit með Inrebic skal vera undir eftirliti læknis með reynslu af meðferð með krabbameinslyfjum.

#### Skammtar

Sjúklingar sem eru í meðferð með ruxolitinib, áður en meðferð með Inrebic hefst, verða að smáminnka skammta og hætta notkun ruxolitinibs samkvæmt upplýsingum um ávísun ruxolitinibs.

Mæla skal upphafsgildi þíamíns (B1 vítamín), heildartalningar blóðkorna, lifrarprófa, amýlasa/lípasa, þvagefna í blóði og kreatínins áður en meðferð með Inrebic er hafin, reglulega meðan á meðferð stendur og eins og klínískt ástand gefur tilefni til. Inrebic má ekki gefa sjúklingum með skort á þíamíni, þar til búið er að leiðrétta þíamíngildi (sjá kafla 4.4). Ekki er mælt með að hefja meðferð með Inrebic hjá sjúklingum með upphafs blóðflögugildi undir  $50 \times 10^9/l$  og heildarfjölda daufkynninga  $<1,0 \times 10^9/l$ .

Mælt er með því að nota fyrirbyggjandi uppsöluhemjandi lyf samkvæmt staðbundnum venjum fyrstu 8 vikur meðferðar og haldið áfram eftir það eins og klínískt ástand gefur tilefni til (sjá kafla 4.4). Gjöf Inrebic með fituríkri máltíð getur dregið úr nýgengi ógleði og uppkasta.

Ráðlagður skammtur af Inrebic er 400 mg einu sinni á dag.

Meðferð má halda áfram svo lengi sem sjúklingar hljóta af henni klínískan ávinning. Íhuga skal að breyta skömmtum vegna eiturvekana á blóð og eiturvekana annarra en á blóð (tafla 1). Hætta skal meðferð með Inrebic hjá sjúklingum sem þola ekki 200 mg skammt daglega.

Ef skammtur gleymist skal taka næsta skammt samkvæmt áætlun næsta dag. Ekki skal taka auka hylki til að bæta upp fyrir skammt sem gleymdist.

#### Skammtabreytingar

Breytingar á skömmtum vegna eiturvekana á blóð og eiturvekana annarra en á blóð og meðferð við Wernickes heilakvilla koma fram í töflu 1.

#### *Skammtastjórnun vegna þíamíngilda*

Áður en meðferð er hafin og meðan á meðferð stendur, þarf að bæta upp þíamínbirgðir líkamans ef þíamíngildi mælast lág. Meðan á meðferð stendur skulu allir sjúklingar fá fyrirbyggjandi meðferð með daglegum 100 mg skammti af þíamíni til inntöku og meta skal þíamíngildi þeirra.

#### *Skammtabreytingar við samhliða meðferð með öflugum CYP3A4 hemlum*

Ef ekki er hægt að komast hjá notkun lyfsins samhliða öflugum CYP3A4 hemli, skal minnka Inrebic skammtinn í 200 mg. Fylgjast skal vandlega með sjúklingum (a.m.k. vikulega) til öryggis (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Í þeim tilfellum þar sem samhliða meðferð með öflugum CYP3A4 hemil er hætt, skal auka Inrebic skammtinn í 300 mg einu sinni á dag fyrstu tvær vikurnar eftir að meðferð með CYP3A4 hemlinum var hætt og síðan í 400 mg einu sinni á dag að þolmörkum. Gera má frekari skammtabreytingar eftir þörfum byggt á eftirliti með öryggi og verkun í tengslum við Inrebic.

#### *Skammtur aukinn á ný*

Ef aukaverkunin vegna Inrebic sem leiddi til skammtaminnkunar hefur hlotið viðeigandi og árangursríka meðferð og eiturvekun hefur gengið til baka fyrir að minnsta kosti 28 dögum síðan, má auka skammtinn að nýju með því að hækka um eitt skammtastig á mánuði þar til upphaflegu skammtastigi er náð. Ekki er mælt með enduraukningu skammta ef skammtaminnkun var vegna 4. stigs eiturvekana annarra en á blóð,  $\geq 3$ . stigs alanín amínótransferasa (ALAT), aspartat amínótransferasa (ASAT) eða hækkun heildarbílrúbíns eða endurkoma 4. stigs eiturvekana á blóð.

**Tafla 1: Skammtaminnkun vegna meðferðartengdra eiturvekana á blóð og eiturvekana annarra en á blóð og stjórnun á Wernickes heilakvilla**

| Eiturverkun á blóð                                                                                                                                | Skammtaminnkun                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3. stigs blóðflagnafæð með virkri blæðingu (blóðflögugildi $<50 \times 10^9/L$ ) eða 4. stigs blóðflagnafæð (blóðflögugildi $<25 \times 10^9/l$ ) | Gerið hlé á skömmtnun Inrebic þar til það hefur gengið til baka að $\leq 2$ . stigs blóðflagnafæð (blóðflögugildi $<75 \times 10^9/l$ ) eða upphafsgildi. Hefjið meðferð að nýju með 100 mg minna daglega af síðasta skammti sem gefinn var.                                                                                                    |
| 4. stigs daufkyrningafæð (heildarfjöldi daufkyrninga $<0,5 \times 10^9/l$ )                                                                       | Gerið hlé á skömmtnun Inrebic þar til það hefur gengið til baka að $\leq 2$ . stigs daufkyrningafæð (heildarfjöldi daufkyrninga $<1,5 \times 10^9/l$ ) eða upphafsgildi. Hefjið meðferð að nýju með 100 mg minna daglega af síðasta skammti sem gefinn var. Hægt er að nota vaxtaþætti kornfruma samkvæmt mati læknsins (sjá kafla 4.4 og 4.5). |
| 3. stigs blóðleysi eða hærra, þarf á blóðgjöf að halda (blóðrauðagildi $<8,0 \text{ g/dl}$ )                                                      | Gerið hlé á skömmtnun Inrebic þar til það hefur gengið til baka að $\leq 2$ . stigs blóðleysi (blóðrauðagildi $<10,0 \text{ g/dl}$ ) eða upphafsgildi. Hefjið meðferð að nýju með 100 mg minna daglega af síðasta skammti sem gefinn var.                                                                                                       |
| Endurkoma 4. stigs eiturvekunar á blóð                                                                                                            | Inrebic meðferð hætt samkvæmt mati lækns.                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

| Eiturverkun á blóð                                                                                                 | Skammtaminnkun                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Eiturverkun önnur en á blóð                                                                                        | Skammtaminnkun                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| ≥3. stigs ógleði, uppköst eða niðurgangur sem sýnir ekki svörun við stuðningsmeðferð innan 48 klukkustunda         | Gerið hlé á skömmtun Inrebic þar til það hefur gengið til baka að ≤1. stigi eða upphafsgildi. Hefjið meðferð að nýju með 100 mg minna daglega af síðasta skammti sem gefinn var.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| ≥3. stigs ALAT/ASAT (>5,0 til 20,0 x eðlileg efri mörk) eða bílirúbín (>3,0 til 10,0 eðlileg efri mörk)            | Gerið hlé á skömmtun Inrebic þar til það hefur gengið til baka að ≤1. stigi (ASAT/ALAT (>eðlileg efri mörk - 3,0 x eðlileg efri mörk) eða bílirúbín (>eðlileg efri mörk - 1,5 x eðlileg efri mörk)) eða upphafsgildi. Hefjið meðferð að nýju með 100 mg minna daglega af síðasta skammti sem gefinn var.<br><br>Fylgist með ALAT, ASAT og bílirúbíngildum (heildar og tengt) á 2 vikna fresti í að minnsta kosti 3 mánuði eftir skammtaminnkunina. Í tilfelli endurkomu hækkunar af 3. stigi eða hærra, skal hætta meðferð með Inrebic. |
| ≥3. stigs amýlasi/lípasi (>2,0 til 5,0 x eðlileg efri mörk)                                                        | Gerið hlé á skömmtun Inrebic þar til það hefur gengið til baka að 1. stigi (>eðlileg efri mörk - 1,5 x eðlileg efri mörk) eða upphafsgildi. Hefjið meðferð að nýju með 100 mg minna daglega af síðasta skammti sem gefinn var.<br><br>Fylgist með amýlasi/lípasi á 2 vikna fresti í að minnsta kosti 3 mánuði eftir skammtaminnkunina. Í tilfelli endurkomu hækkunar af 3. stigi eða hærra, skal hætta meðferð með Inrebic.                                                                                                             |
| Aðrar ≥3. stigs eiturverkanir aðrar en á blóð                                                                      | Gerið hlé á skömmtun Inrebic þar til það hefur gengið niður að ≤1. stigi eða upphafsgildi. Hefjið meðferð að nýju með 100 mg minna daglega af síðasta skammti sem gefinn var.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Stjórnun á þíamíngildum og Wernickes heilakvilla                                                                   | Skammtaminnkun                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Fyrir þíamíngildi <eðlileg mörk (74 til 222 nmól/l)* en ≥30 nmól/l án teikna eða einkenna um Wernickes heilakvilla | Gerið hlé á Inrebic meðferð. Gefið daglega 100 mg skammt af þíamíni til inntöku þar til þíamíngildi eru aftur innan eðlilegra marka*. Íhugið að hefja Inrebic meðferð á ný þegar þíamíngildi eru innan eðlilegra marka*.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Fyrir þíamíngildi <30 nmól/l án teikna eða einkenna um Wernickes heilakvilla                                       | Gerið hlé á Inrebic meðferð. Hefjið þíamín meðferð með inndælingu í meðferðarskömmtum þar til þíamíngildi eru aftur innan eðlilegra marka*. Íhugið að hefja Inrebic meðferð á ný þegar þíamíngildi eru innan eðlilegra marka*.                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Teikn og einkenni um Wernickes heilakvilla óháð þíamíngildum                                                       | Hættið meðferð með Inrebic og gefið samstundis þíamín með inndælingu í meðferðarskömmtum.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

\* eðlileg mörk þíamíngilda geta verið breytileg eftir mælingaraðferðum rannsóknarstofunnar.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Fyrir sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun [CLcr] 15 ml/mín til 29 ml/mín samkvæmt Cockcroft-Gault [C-G] jöfnu), skal minnka skammtinn í 200 mg. Ekki er ráðlagt að breyta upphafsskammti hjá sjúklingum með væga til meðalmikið skerta nýrnastarfsemi (CLcr 30 ml/mín til 89 ml/mín samkvæmt C-G). Vegna möguleika á aukinni útsetningu, getur verið að sjúklingar með fyrirbyggjandi meðalmikið skerta nýrnastarfsemi þurfi að minnsta kosti vikulegt öryggiseftirlit og að breyta þurfi skammti eftir aukaverkunum ef þörf reynist.

#### *Skert lifrastarfsemi*

Ekki er nauðsynlegt að breyta upphafsskammti hjá sjúklingum með væga, meðalmikið og verulega skerta lifrastarfsemi, samkvæmt Child-Pugh flokkun.

#### *Aldraðir*

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá öldruðum sjúklingum (>65 ára).

#### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og virkni Inrebic fyrir börn eða unglinga yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

### Lyfjagjöf

Inrebic er til inntöku.

Hylkin má hvorki opna, brjóta né tyggja. Þau skal gleypa heil, helst með vatni með eða án matar. Gjöf með fituríkri máltíð, getur dregið úr tíðni ógleði og uppkasta, því er mælt með að lyfið sé tekið með mat.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Meðganga (sjá kafla 4.6).

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Heilakvilli, ásamt Wernickes heilakvilla

Greint var frá alvarlegum og banvænum tilfellum heilakvilla, ásamt Wernickes heilakvilla, hjá sjúklingum sem taka Inrebic. Wernickes heilakvilli er bráðtaugasjúkdómur sem stafar af þíamínskorti (B1-vítamínskorti). Teikn og einkenni Wernickes heilakvilla geta meðal annars verið hreyfiglöp, breytt andlegt ástand og augnvöðvalömun (t.d. augntín, tvísýni). Allar breytingar á andlegu ástandi, ringlun eða minnisskerðingu skal hafa í huga með tilliti til hugsanlegs heilakvilla, þar með talið Wernickes heilakvilla og hvetja skal til þess að fram fari heildstætt mat með skoðun á taugakerfi, mat á þíamíngildum og myndgreining (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Meta skal þíamíngildi og næringarstöðu sjúklinga áður en meðferð með Inrebic hefst. Ekki má hefja meðferð með Inrebic hjá sjúklingum með þíamínskort. Áður en meðferð er hafin þarf að bæta upp þíamínbirgðir líkamans ef þíamíngildi mælast lág. Meðan á meðferð stendur skulu allir sjúklingar fá fyrirbyggjandi meðferð með þíamíni til inntöku og meta skal þíamíngildi þeirra eins og klínískt ástand gefur tilefni til. Ef grunur leikur á að um heilakvilla sé að ræða, skal hætta strax meðferð með Inrebic og hefja þíamínmeðferð með inndælingu á meðan verið er að meta allar mögulegar orsakir. Hafa skal eftirlit með einkennum þar til einkennin eru horfin eða hafa batnað og þíamíngildi eru komin í eðlilegt horf (sjá kafla 4.2 og 4.8).

## Blóðleysi, blóðflagnafæð og daufkyrningafæð

Meðferð með Inrebic getur valdið blóðleysi, blóðflagnafæð og daufkyrningafæð. Fylgjast skal með heildarblóðkornafjölda við upphaf meðferðar, reglulega meðan á meðferð stendur og eins og klínískt ástand gefur tilefni til (sjá kafla 4.2 og 4.8). Inrebic hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með upphafsgildi blóðkorna  $<50 \times 10^9/L$  og heildarfjölda daufkyrninga  $<1,0 \times 10^9/L$ .

### Blóðleysi

Blóðleysi kemur vanalega fram á fyrstu 3 mánuðum meðferðar. Sjúklingar með blóðrauðagildi undir  $10,0 \text{ g/dl}$  við upphaf meðferðarinnar eru líklegri til að þróa með sér blóðleysi, 3. stigs eða hærra, meðan á meðferð stendur og því skal fylgjast vandlega með þeim (t.d. einu sinni í viku fyrsta mánuðinn þar til blóðrauðagildi batna). Sjúklingar sem þróa með sér blóðleysi, geta þurft á blóðgjöf að halda. Íhugið skammtaminnkun hjá sjúklingum sem þróa með sér blóðleysi, sérstaklega hjá sjúklingum sem verða háðir gjöf rauðra blóðkorna (sjá kafla 4.2 og 4.8).

### Blóðflagnafæð

Blóðflagnafæð kemur vanalega fram á fyrstu 3 mánuðum meðferðar. Sjúklingar með lág blóðflögugildi ( $<100 \times 10^9/L$ ) við upphaf meðferðar eru líklegri til að þróa með sér blóðflagnafæð, 3. stigs eða hærra, meðan á meðferð stendur og því skal fylgjast vandlega með þeim (t.d. einu sinni í viku fyrsta mánuðinn þar til blóðflagnagildi batna) (sjá kafla 4.2 og 4.8). Blóðflagnafæð gengur yfirleitt til baka og venjulega er hægt að ráða bót á henni með því að veita stuðningsmeðferð, svo sem að gera hlé á meðferð, minnka skammta og/eða blóðflagnagjöf ef þörf er á. Gera skal sjúklingum grein fyrir hættunni á blæðingum í tengslum við blóðflagnafæð.

### Daufkyrningafæð

Daufkyrningafæð gekk yfirleitt til baka og hægt var að ráða bót á henni með því að gera hlé á meðferð með Inrebic (sjá kafla 4.2 og 4.8).

## Aukaverkanir á meltingafæri

Ógleði, uppköst og niðurgangur eru á meðal algengustu aukaverkananna hjá sjúklingum sem fá meðferð með Inrebic. Flestar þessara aukaverkana eru af 1. stigi eða 2. stigi og koma vanalega fram á fyrstu 2 vikum meðferðar. Íhugið að veita viðeigandi fyrirbyggjandi meðferð með uppsöluhemjandi lyfjum (t.d. 5-HT3 viðtakahemlar) meðan á Inrebic meðferð stendur. Meðhöndlið niðurgang með stemmandi lyfjum um leið og fyrstu einkenni gera vart við sig. Í tilfellum þar sem um er að ræða ógleði, uppköst og niðurgang, af 3. stigi eða hærra, sem sýnir ekki svörun við stuðningsmeðferð innan 48 klst. skal gera hlé á skömmtun Inrebic þar til það hefur gengið til baka að 1. stigi eða minna/upphafsgildi. Hefjið meðferð að nýju með  $100 \text{ mg}$  minna daglega af síðasta skammti sem gefinn var. Fylgjast skal með magni þíamíns og bætt upp eftir þörfum (sjá kafla 4.2 og 4.8).

## Eiturverkanir í lifur

Greint hefur verið frá hækkunum á ALAT og ASAT með Inrebic meðferð og greint var frá einu tilfelli lifrabilunar. Sjúklingar eiga að láta kanna lifrarstarfsemi við upphaf meðferðar að minnsta kosti mánaðarlega fyrstu 3 mánuðina, með reglulegu millibili meðan á meðferð stendur og eins og klínískt ástand gefur tilefni til. Eftir að eiturverkun hefur greinst, skal hafa eftirlit með sjúklingum að minnsta kosti á 2 vikna fresti þar til hún hefur gengið til baka. ALAT og ASAT hækkar gengu yfirleitt til baka í kjölfar skammtabreytinga eða eftir að meðferð var hætt til frambúðar (sjá kafla 4.2 og 4.8).

## Hækkuð gildi amýlasa/lípasa

Greint hefur verið frá hækkuðum gildum amýlasa og/eða lípasa með Inrebic meðferð og greint var frá einu tilfelli brisbólgu. Sjúklingar eiga að láta kanna amýlasa og lípasa við upphaf meðferðar að minnsta kosti mánaðarlega fyrstu 3 mánuðina, með reglulegu millibili meðan á meðferð stendur og eins og klínískt ástand gefur tilefni til. Eftir að eiturverkun hefur greinst, skal hafa eftirlit með sjúklingum að minnsta kosti á 2 vikna fresti þar til hún hefur gengið til baka. Ef um er að ræða 3. stigs eða hærri amýlasa og/eða lípasa er ráðlagt að breyta skömmtum (sjá kafla 4.2 og 4.8).

## Hækkað kreatínín

Greint hefur verið frá hækkun á kreatíníni með Inrebic meðferð (sjá kafla 4.8). Sjúklingar eiga að láta kanna kreatíníngildi við upphaf meðferðar, að minnsta kosti mánaðarlega fyrstu 3 mánuðina, með reglulegu millibili meðan á meðferð stendur og eins og klínískt ástand gefur tilefni til. Mælt með skammtabreytingum þegar um er að ræða verulega skerta nýrnastarfsemi (CLcr 15 ml/mín til 29 ml/mín samkvæmt C-G) (sjá kafla 4.2).

## Milliverkanir

Samhliða gjöf Inrebic og öflugra CYP3A4 hemla eykur útsetningu fyrir Inrebic. Aukin útsetning fyrir Inrebic getur aukið hættuna á aukaverkunum. Í stað öflugra CYP3A4 hemla skal íhuga aðrar meðferðir sem ekki hafa öfluga hömlun á virkni CYP3A4. Ef ekki er hægt að finna meðferð í stað öflugra CYP3A4 hemla, skal minnka skammtinn af Inrebic þegar það er gefið með öflugum CYP3A4 hemlum (t.d. ketókónazól, rítónavír). Fylgjast skal vandlega með sjúklingum (t.d. að minnsta kosti vikulega) með tilliti til öryggis. Langvarandi samhliða gjöf miðlungs CYP3A4 hemils getur krafist náins eftirlits með öryggi og, ef þörf krefur, skammtabreytinga byggt á aukaverkunum (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Lyf sem samtímis hamla CYP3A4 og CYP2C19 (t.d. flúkónazól, flúvoxamín) eða samsetning CYP3A4 og CYP2C19 hemla geta aukið útsetningu fyrir Inrebic. Þess vegna geta sjúklingar sem taka lyf sem hamla bæði CYP3A4 og CYP2C19 þurft nánara öryggiseftirlit og, ef nauðsyn krefur, breytingar á skömmtum Inrebic á grundvelli aukaverkana (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Lyf sem eru öflugir eða miðlungsöflugir virkjar á CYP3A4 (t.d. fenýtóín, rifampicín, efavírenz) geta dregið úr útsetningu fyrir Inrebic og forðast skal notkun þeirra hjá sjúklingum sem fá Inrebic (sjá kafla 4.5).

Ef gefa á Inrebic samhliða hvarfefni CYP3A4 (t.d. midazólám, simvastatín), CYP2C19 (t.d. omeprazól, S-mefenýtóín) eða CYP2D6 (t.d. metóprólól, dextrómetorfan), skal breyta skömmtum lyfja sem gefin eru samhliða eftir þörfum ásamt nánu eftirliti með öryggi og verkun (sjá kafla 4.5).

Ef gefa á Inrebic samhliða lyfjum sem skiljast út um nýrun með flutningspróteini fyrir lífrænar katjónir (OCT)2 og fjöllyfja- og eiturútpressunar flutningspróteini (MATE)1/2-K (t.d. metformíni), skal gæta varúðar og breyta skömmtum eftir þörfum (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun blóðmyndandi vaxtarþátta með Inrebic hefur ekki verið rannsökuð. Öryggi og verkun þessarar samhliða lyfjagjafar er ekki þekkt (sjá kafla 4.5 og 4.2).

## Alvarleg hjarta- og æðaatvik (major adverse cardiac events (MACE))

Í stórrí slembiraðaðri rannsókn með virkum samanburði á tofacitiníbi (annar JAK hemill) hjá sjúklingum með iktsýki sem voru 50 ára eða eldri með að minnsta kosti einn viðbótar áhættuþátt hjarta- og æðasjúkdóma, var hærri tíðnialvarlegra hjarta- og æðaatvika (MACE), skilgreint sem dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki var banvænt og heilablóðfall sem ekki var banvænt, með tofacitiníbi samanborið við TNF hemla.

Greint hefur verið frá alvarlegum hjarta- og æðaatvikum hjá sjúklingum sem fá Inrebic. Áður en meðferð með Inrebic er hafin eða henni haldið áfram skal íhuga ávinning og áhættu fyrir hvern sjúkling, sérstaklega sjúklinga 65 ára eða eldri, sjúklinga sem reykja eða hafa sögu um langtíma reykingar og sjúklinga með sögu um æðakölkun eða aðra áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma.

## Blóðsegamyndun

Í stórrí slembiraðaðri rannsókn með virkum samanburði á tofacitiníbi (annar JAK hemill) hjá sjúklingum með iktsýki sem voru 50 ára eða eldri með að minnsta kosti einn viðbótar áhættuþátt



hjarta- og æðasjúkdóma, var hærri tíðni skammtaháðs bláæðarsegareks, þ.m.t. djúpbláæðarsegi og lungnasegarek, með tofacitinibi samanborið við TNF hemla.

Greint hefur verið frá djúpbláæðarsega og lungnasegareki hjá sjúklingum sem fá Inrebic. Áður en meðferð með Inrebic er hafin eða henni haldið áfram skal íhuga ávinning og áhættu fyrir hvern sjúkling, sérstaklega fyrir sjúklinga með áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma (sjá einnig kafla 4.4 Alvarleg hjarta- og æðaatvik (MACE)).

Hjá sjúklingum með þekkta áhættuþætti bláæðarsegareks, aðra en áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma eða illkynjasjúkdóma, skal nota Inrebic með varúð. Áhættuþættir bláæðarsegareks, aðrir en áhættuþættir hjarta- og æðasjúkdóma eða illkynja sjúkdóma, eru fyrri saga um bláæðarsegarek, stór skurðaðgerð sem er fyrirhuguð fyrir sjúkling, hreyfingarleysi, notkun samsettra hormónagetnaðarvarna eða hormónauppbótarmeðferð og arfgengur storkusjúkdómur.

Sjúklinga á að endurmeta reglulega meðan á meðferð með Inrebic stendur með tilliti til breytinga á hættu á bláæðarsegareki.

Tafarlaust á að meta teikn og einkenni bláæðarsegareks hjá sjúklingum og hætta meðferð með Inrebic hjá sjúklingum ef grunur er um bláæðarsegarek, óháð skammti.

#### Aðrir illkynja sjúkdómar

Í stórrí slembiraðaðri rannsókn með virkum samanburði á tofacitinibi (annar JAK hemill) hjá sjúklingum með iktsýki sem voru 50 ára eða eldri með að minnsta kosti einni viðbótar áhættuþátt hjarta- og æðasjúkdóma, var hærri tíðni illkynja sjúkdóma, sérstaklega lungnakrabbamein, eítílæxli og húðkrabbamein sem ekki var sortuæxli, með tofacitinibi samanborið við TNF hemla.

Greint hefur verið frá eítílæxlum og öðrum illkynja sjúkdómum hjá sjúklingum sem fá JAK hemla, þ.m.t. Inrebic. Áður en meðferð með Inrebic er hafin eða henni haldið áfram skal íhuga ávinning og áhættu fyrir hvern sjúkling, sérstaklega sjúklinga 65 ára og eldri og sjúklinga sem reykja eða hafa sögu um langtíma reykingar.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### Aldraðir

Takmörkuð reynsla er af meðferð sjúklinga 75 ára og eldri. Í klínískum rannsóknum voru 13,8% (28/203) sjúklinga sem fengu meðferð með Inrebic 75 ára og eldri og alvarlegar aukaverkanir og aukaverkanir sem leiddu til þess að meðferð var hætt komu oftast fyrir hjá þeim hópi.

##### Hjálparefni

Inrebic hylki innihalda minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. eru sem næst natríumlaus.

#### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

##### Áhrif annarra lyfja á fedratinib

Fedratinib umbrotnar með mörgum CYP *in vitro* og voru áhrif CYP3A4 veigamest og minni áhrif frá CYP2C19 og flavín-mónóoxýgenösum.

##### Öflugir og miðlungsöflugir CYP3A4 hemlar

Þegar ketókónazól (öflugur CYP3A4 hemill: 200 mg tvisvar á dag) var gefið samhliða stökum skammti af fedratinibi (300 mg) olli það u.þ.b. 3-faldri aukningu á flatarmáli undir plasmabéttni-tímaferli fyrir fedratinib frá núlli í óendanlegt (AUC<sub>inf</sub>) (sjá kafla 4.2).

Byggt á lífeðlisfræðilega byggðum lyfjahvarfaeftirlíkingum samhliðagjafar með miðlungsöflugum CYP3A4 hemlum, erytrómýsini (500 mg þrisvar sinnum á dag) eða diltiazem (120 mg tvisvar á dag), og 400 mg af fedratinib einu sinni á dag er búist við 1,1-faldri aukningu, á AUC fedratinibs við jafnvægi. Ekki er hægt að útiloka aukaverkanir eftir langvarandi samhliðgjöf miðlungsöflugs CYP3A4 hemils.

#### Samhliða hömlun CYP3A4 og CYP2C19

Samhliðagjöf flúkónazóls (CYP3A4- og CYP2C19-hemils, 200 mg einu sinni á dag) ásamt einum skammti af fedratinibi (100 mg) jók  $AUC_{inf}$  fedratinibs 1,7-falt.

Á grundvelli PBPK-hermana er því spáð að samhliðagjöf flúkónazóls (200 mg einu sinni á dag) og fedratinibs 400 mg einu sinni á dag auki AUC fyrir fedratinibi 1,5-falt við jafnvægi.

Vegna mögulegrar aukningar á útsetningu fyrir fedratinibi geta sjúklingar sem taka samhliða lyf sem hamla bæði CYP3A4 og CYP2C19 þurft ítarlegra öryggiseftirlit og, ef nauðsyn krefur, breytingar á skömmtum Inrebic á grundvelli aukaverkana (sjá kafla 4.2).

#### Öflugir og miðlungsöflugir CYP3A4 virkjar

Samhliðagjöf rifampicíns (öflugs CYP3A4 virkis: 600 mg einu sinni á dag) eða efavírenz (miðlungsöflugs CYP3A4 virkis: 600 mg einu sinni á dag) með stökum skammti af fedratinibi (500 mg) lækkaði  $AUC_{inf}$  fedratinibs um u.þ.b. 80% eða 50%, í sömu röð.

#### Prótonpumpuhemlar

Þegar pantóprazol (prótonpumpuhemill: 40 mg daglega) var gefið samhliða stökum skammti af fedratinibi (500 mg) jókst  $AUC_{inf}$  fyrir fedratinib klínískt ómarktækt (1,15-föld aukning). Því er ekki búist við að magasýrustig muni hafa klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir fedratinib og ekki er þörf á skammtaöðlun vegna samhliða gjafar fedratinibs og lyfja sem hækka sýrustig í maga.

#### Áhrif fedratinibs á önnur lyf

##### Áhrif á ensím: CYP3A4, CYP2C19 eða CYP2D6 hvarfefna

Samhliðagjöf á fedratinibi með hvarfefni CYP3A4, midazolam (2 mg); hvarfefni CYP2C19, omeprazol (20 mg) og hvarfefni CYP2D6, metóprólól (100 mg), eykur  $AUC_{inf}$  fyrir midazolam, omeprazol og metóprólól 3,8-; 2,8-, 1,8-falt og hámarksþéttni ( $C_{max}$ ) 1,8-; 1,1- og 1,6-falt, í sömu röð. Þess vegna skal gera skammtabreytingar á lyfjum sem eru hvarfefni CYP3A4, CYP2C19 eða CYP2D6 eftir þörfum og ásamt nánu eftirliti með öryggi og verkun.

##### Áhrif á flutningsprótein

Í *in vitro* rannsóknum hafði fedratinib hamlandi áhrif á P-glýkóprótein (P-gp), viðnámsprótein brjóstakrabbameins (BCRP), MATE1, MATE2-K, flutningsfjölpeptíð fyrir lífrænar anjónir (OATP)1B1, OATP1B3 og OCT2. Þegar stakur skammtur af fedratinibi (600 mg) var gefinn samhliða stökum skammti af digoxíni (P-gp hvarfefni: 0,25 mg), rosuvastatíni (OATP1B1/1B3 og BCRP hvarfefni: 10 mg) og metformíni (OCT2 og MATE1/2-K hvarfefni: 1000 mg) hafði það engin klínískt mikilvæg áhrif á  $AUC_{inf}$  digoxíns, rosuvastatíns og metformíns. Úthreinsun metformíns um nýru minnkaði um 36% þegar fedratinib var til staðar. Draga virtist úr glúkósalækkandi lyfhrifum metformíns þegar fedratinib var til staðar, þar sem  $AUC_{0-3 \text{ klst.}}$  fyrir glúkósa mældist 17% hærra. Gæta skal varúðar og breyta skömmtum lyfja sem skiljast út um nýrun með OCT2 og MATE1/2-K eftir þörfum.

#### Blóðmyndandi vaxtarþættir

Samtímis notkun blóðmyndandi vaxtarþátta og fedratinibs hefur ekki verið rannsökuð. Ekki er þekkt hvort JAK hemlunin af völdum fedratinibs dragi úr verkun blóðmyndandi vaxtarþátta eða hvort blóðmyndandi vaxtarþættir hafi áhrif á verkun fedratinibs (sjá kafla 4.2 og 4.4).

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

### Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir

Ráðlegga skal konum á barneignaraldri að verða ekki þungaðar meðan á Inrebic meðferð stendur og þær eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á Inrebic meðferð stendur og í a.m.k. 1 mánuð eftir síðasta skammtinn.

### Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Inrebic á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3); útsetning í þessum rannsóknum var minni en útsetning hjá mönnum við ráðlagða skammta. Samkvæmt verkunarhætti Inrebic, er hugsanlegt að það geti haft skaðleg áhrif á fóstur. Inrebic tilheyrir flokki lyfja, JAK-hemla, sem sýnt hefur verið fram á að valdi dauða og vansköpun fósturvísa og fóstura hjá ungafullum rottum og kaninum við klínískt mikilvæga útsetningu. Inrebic er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu (sjá kafla 4.3). Konur á barnseignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í allt að einn mánuð eftir að meðferð lýkur. Ef Inrebic er notað á meðgöngu eða ef þungun á sér stað hjá sjúklingi meðan á töku lyfins stendur, skal upplýsa sjúklinginn um mögulega áhættu fyrir fóstrið.

### Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort fedratinib/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Konur eiga ekki að vera með barn á brjósti meðan á meðferð með Inrebic stendur og í að minnsta kosti 1 mánuð eftir síðasta skammt af Inrebic.

### Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif fedratinib á frjósemi hjá mönnum. Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um áhrif á frjósemi í dýrum við klínískt mikilvægar útsetningar (sjá kafla 5.3).

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Inrebic hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sjúklingar sem finna fyrir sundli eftir inntöku Inrebic ættu að forðast akstur og notkun véla.

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt um öryggi

Heildaröryggisupplýsingar Inrebic voru metnar hjá 608 sjúklingum sem fengu samfellda skammta af Inrebic í 1., 2. og 3. stigs klínískum rannsóknum.

### Frumkomið eða afleitt mergnetjuhersli (JAKARTA, JAKARTA2, ARD11936)

Í klínískum rannsóknum á sjúklingum með frumkomið mergnetjuhersli, mergnetjuhersli í kjölfar frumkomins rauðkornablæðis eða mergnetjuhersli í kjölfar sjálfvakinnar, sem fengu meðferð með Inrebic 400 mg (N=203), að meðtöldum sjúklingum sem áður höfðu verið útsettir fyrir ruxolitinib (N=97; JAKARTA2), var miðgildi útsetningar 35,6 vikur (á bilinu 0,7 til 114,6 vikur) og miðgildi fjölda meðferðarlota (1 lota = 28 dagar) var 9 lotur. Sextíu og þrjú prósent þessara 203 sjúklinga voru útsettir í 6 mánuði eða lengur og 38% voru útsettir í 12 mánuði eða lengur.

Hjá þeim 203 sjúklingum með frumkomið mergnetjuhersli sem fengu 400 mg skammt af Inrebic í klínískum rannsóknum voru algengustu aukaverkanirnar, aðrar en á blóð, niðurgangur (67,5%), ógleði (61,6%) og uppköst (44,8%). Algengustu aukaverkanirnar á blóð voru blóðleysi (99,0%) og

blóðflagnafæð (68,5%) byggt á rannsóknarstofugildum (tafla 2). Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar hjá sjúklingum með frumkomið mergnetjuhersli sem fengu meðferð með 400 mg voru blóðleysi (2,5% miðað við tilkynntar aukaverkanir og ekki rannsóknarstofugildi) og niðurgangur (1,5%). Meðferð var hætt varanlega vegna aukaverkana, óháð orsök, hjá 24% sjúklinganna sem fengu 400 mg af Inrebic.

#### Aukaverkanir settar upp í töflu

Tíðni aukaverkana úr klínískum rannsóknum allan meðferðartímann (tafla 2) er flokkuð eftir MedDRA líffæraflokkum. Innan hvers líffæraflokks er aukaverkunum raðað eftir tíðni og eru algengustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Tíðni aukaverkana eru flokkaðar sem: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

**Tafla 2: Allar aukaverkanir flokkaðar eftir líffærakerfi og kjörhugtökum**

| Líffæraflokkur                                | Aukaverkanir                                  | Öll stig <input type="checkbox"/><br>Tíðni |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b> | Þvagfærasýking                                | Mjög algengar                              |
| <b>Blóð og eitlar</b>                         | Blóðleysi <sup>a</sup>                        | Mjög algengar                              |
|                                               | Blóðflagnafæð <sup>a</sup>                    | Mjög algengar                              |
|                                               | Daufkyrningafæð <sup>a</sup>                  | Mjög algengar                              |
|                                               | Blæðing <sup>b</sup>                          | Mjög algengar                              |
| <b>Efnaskipti og næring</b>                   | Hækkun lípasa <sup>a</sup>                    | Mjög algengar                              |
|                                               | Hækkun amýlasa <sup>a</sup>                   | Mjög algengar                              |
| <b>Taugakerfi</b>                             | Höfuðverkur                                   | Mjög algengar                              |
|                                               | Wernickes heilakvilli                         | Algengar                                   |
|                                               | Sundl                                         | Algengar                                   |
| <b>Æðar</b>                                   | Háþrýstingur                                  | Algengar                                   |
| <b>Meltingarfæri</b>                          | Niðurgangur                                   | Mjög algengar                              |
|                                               | Uppköst                                       | Mjög algengar                              |
|                                               | Ógleði                                        | Mjög algengar                              |
|                                               | Hægðatregða                                   | Mjög algengar                              |
|                                               | Meltingartruflun                              | Algengar                                   |
| <b>Lifur og gall</b>                          | Hækkun alanín amínótransferasa <sup>a</sup>   | Mjög algengar                              |
|                                               | Hækkun aspartat amínótransferasa <sup>a</sup> | Mjög algengar                              |
| <b>Stoðkerfi og bandvefur</b>                 | Beinverkir                                    | Algengar                                   |
|                                               | Vöðvakrampar                                  | Mjög algengar                              |
|                                               | Verkur í útlim                                | Algengar                                   |
| <b>Nýru og þvagfæri</b>                       | Aukið kreatínín í blóði <sup>a</sup>          | Mjög algengar                              |
|                                               | Þvaglátstregða                                | Algengar                                   |

| Líffæraflokkur                                    | Aukaverkanir          | Öll stig <input type="checkbox"/><br>Tíðni |
|---------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------|
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | Þreyta/<br>þróttleysi | Mjög algengar                              |
| Rannsóknaniðurstöður                              | Þyngdaraukning        | Algengar                                   |

MedDRA = Medical dictionary of regulatory activities

SMQ = Stöðluð MedDRA orðasöfn (Standardized MedDRA Query); SMQ er samantekt MedDRA kjörhugtaka sem nær til læknisfræðilegra hugtaka.

<sup>a</sup> Tíðni byggist á rannsóknarstofugildi.

<sup>b</sup> Blæðing gildir um allar tegundir blæðinga í tengslum við blóðflagnafæð sem þörfuðust klínískrar íhlutunar. Blæðing er metin samkvæmt blæðingarhugtökum MedDRA SMQ (í víðu samhengi).

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### Heilakvilli, þar með talinn Wernickes heilakvilli

Greint var frá alvarlegum tilvikum heilakvilla, ásamt einu staðfestu tilviki af Wernickes heilakvilli hjá 1,3% (8/608) sjúklinga sem fengu meðferð með Inrebic í klínískum rannsóknum; 7 sjúklingar tóku Inrebic 500 mg daglega áður en niðurstöður taugarannsóka komu fram og voru með undirliggjandi þætti svo sem vannæringu, aukaverkanir í meltingarvegi og aðra áhættuþætti sem gátu leitt til þíamínskorts. Einn sjúklingur sem fékk meðferð með 400 mg Inrebic 400 mgvar greindur með lifrarheilakvilli. Flest tilvik gengu til baka með einhverjum eftirstöðum taugaeinkennum, s.s. minnistapi, vitsmunalega skerðingu og sundli, nema í einu banvænu tilfelli (1/608; 0,16%). Þetta var sjúklingur með krabbamein í höfði og hálsi, meinvörp í heila, þyngdartap og átti erfitt með að matast sem fékk fedratinib 500 mg í rannsókn fyrir aðra ábendingu (sjá kafla 4.2 og 4.4 fyrir leiðbeiningar um eftirlit og meðferð og kafla 4.9).

Í slembiraðaðri samanburðarrannsókn eftir markaðssetningu (FEDR-MF-002) á fedratinibi samanborið við bestu tiltæku meðferð var tíðni þíamíngilda undir eðlilegum lægri mörkum (< 70 nmól/l) 20,9% fyrir fedratinib samanborið við 4,5% fyrir bestu tiltæku meðferð. Þíamíngildi < 30 nmól/l sáust ekki í rannsókninni. Miðgildi tíma fram að því að þíamíngildi mældust fyrst lág eftir að meðferð með fedratinibi hófst var 29,5 dagar. Tíðni lágra þíamíngilda hjá þátttakendum sem fengu fedratinib var 4,8% hjá þeim sem fengu 100 mg af þíamín uppbót á dag samanborið við 23,9% hjá þeim sem fengu ekki þíamín uppbót.

#### Eiturvirkni í meltingarfærum

Ógleði, uppköst og niðurgangur eru á meðal algengustu aukaverkana hjá sjúklingum sem fá meðferð með Inrebic. Hjá sjúklingum með frumkomið mergnetjuhersli sem hlutu meðferð með 400 mg af Inrebic kom niðurgangur fram hjá 68% sjúklinga, ógleði hjá 62% sjúklinga og uppköst hjá 45% sjúklinga. Þriðja (3.) stigs niðurgangur, ógleði og uppköst komu fram hjá 5%; 0,5% og 2% sjúklinga, í sömu röð. Miðgildi tíma fram að upphafi ógleði, uppkasta og niðurgangs á öllum stigum var 2 dagar og 75% tilfella komu fram innan 3 vikna frá því að meðferð hófst. Greint var frá því að hlé var gert á meðferð sökum eiturverkana í meltingarvegi hjá 11% sjúklinga og skammtar minnkaðir hjá 9%. Meðferð með 400 mg af Inrebic var hætt til frambúðar hjá 4% sjúklinga sökum eiturverkana í meltingarvegi (sjá kafla 4.2 og 4.4 fyrir leiðbeiningar um eftirlit og meðferð).

#### Blóðleysi

Hjá sjúklingum með frumkomið eða afleitt mergnetjuhersli sem fengu 400 mg af Inrebic fengu 52% blóðleysi af 3. stigi. Miðgildi tíma fram að upphafi blóðleysis af 3. stigi var u.þ.b. 60 dagar og 75% tilfella komu fram innan 4 mánaða frá því að meðferð hófst. Fimmtíu og átta (58)% þeirra sjúklinga sem fengu 400 mg af Inrebic fengu gjöf með rauðum blóðkornum og hjá 1,5% sjúklinga var meðferð með 400 mg Inrebic hætt til frambúðar vegna blóðleysis (sjá kafla 4.2 og 4.4 fyrir leiðbeiningar um eftirlit og meðferð).

#### Blóðflagnafæð

Hjá sjúklingum með frumkomið eða afleitt mergnetjuhersli sem fengu 400 mg af Inrebic, fengu 14% sjúklinga blóðflagnafæð af 3. stigi og 9% sjúklinga fengu blóðflagnafæð af 4. stigi. Miðgildi tíma fram

að upphafi blóðleysis af 3. stigi eða 4. stigi var u.þ.b. 70 dagar og 75% tilfella komu fram innan 7 mánaða frá því að meðferð hófst. Níu (9)% þeirra sjúklinga sem hlutu meðferð með 400 mg af Inrebic fengu blóðflagnagjöf. Blæðing (í tengslum við blóðflagnafæð), sem krafðist klínískrar íhlutunar, kom fram hjá 11% sjúklinga. Meðferð með var hætt til frambúðar vegna blóðflagnafæðar hjá 3% sjúklinga (sjá kafla 4.2 og 4.4 fyrir leiðbeiningar um eftirlit og meðferð).

#### Daufkyrningafæð

Daufkyrningafæð af 4. stigi kom fram hjá 3,5% sjúklinga og greint var frá að meðferð var hætt til frambúðar hjá 0,5% sjúklinga (sjá kafla 4.2 og 4.4 fyrir leiðbeiningar um eftirlit og meðferð).

#### Eiturverkanir í lifur

Hækkanir á ALAT og ASAT gildum (öll stig) komu fram hjá 52% og 59%, í sömu röð, af 3. stigi hjá 3% eða 4. stigi hjá 2%, hjá sjúklingum sem fengu 400 mg af Inrebic. Miðgildi tíma fram að upphafi hækkunar á transamínasa af öllum stigum var u.þ.b. 1 mánuður og 75% tilfella komu fram innan 3 mánaða frá því að meðferð hófst (sjá kafla 4.2 og 4.4 fyrir leiðbeiningar um eftirlit og meðferð).

#### Hækkuð gildi amýlasa/lípasa

Hækkuð gildi amýlasa og/eða lípasa (af öllum stigum) komu fram, í sömu röð hjá 24% og 40% þeirra sjúklinga með frumkomið mergnetjuhersli sem hlutu meðferð með Inrebic. Flestar þessara aukaverkana voru af 1. eða 2. stigi en 2,5% fengu 3. stigs hækkun og 12% fengu 4. stigs hækkun (sjá kafla 4.2). Miðgildi tíma fram að upphafi hækkana á amýlasa eða lípasa af öllum stigum var 16 dagar og 75% tilfella komu fram innan 3 mánaða frá því að meðferð hófst. Meðferð með var hætt til frambúðar vegna hækkana á amýlasa og/eða lípasa hjá 1,0% sjúklinga sem hlutu meðferð með 400 mg af Inrebic (sjá kafla 4.2 og 4.4 fyrir leiðbeiningar um eftirlit og meðferð).

#### Hækkað kreatínín

Hækkanir kreatíns (af öllum stigum) komu fram hjá 74% sjúklinga með frumkomið mergnetjuhersli sem fengu 400 mg af Inrebic. Þessar hækkanir voru yfirleitt einkennalausar af 1. eða 2. stigi, hækkanir af 3. stigi komu fram hjá 3% sjúklinga. Miðgildi tíma fram að upphafi hækkana á kreatíníni af öllum stigum var 27 dagar og 75% tilfella komu fram innan 3 mánaða frá því að meðferð hófst. Greint var frá því að hlé var gert á meðferð sökum kreatínínhækkunar hjá 1% sjúklinga og skammtar minnkaðir sökum kreatínínhækkunar hjá 0,5% sjúklinga. Meðferð með var hætt til frambúðar vegna kreatínínhækkunar hjá 1,5% sjúklinga sem hlutu meðferð með 400 mg af Inrebic (sjá kafla 4.2 og 4.4).

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

### **4.9 Ofskömmtnun**

Reynsla af ofskömmtnun með Inrebic er takmörkuð. Í klínískum rannsóknum á Inrebic hjá sjúklingum með mergnetjuhersli voru skammtar auknir í 600 mg á dag þar á meðal 1 ofskömmtnun fyrir slysi með 800 mg skammti. Við skammta yfir 400 mg reyndust eiturverkanir í meltingarvegi, þreyta og sundl, auk blóðleysis og blóðflagnafæðar eiga sér oftast stað. Í sameinuðum klínískum rannsóknargögnum voru heilakvillar, þar með taldir Wernickes heilakvillar, tengdir við 500 mg skammta. Í ofskömmtnunartilvikum, skal ekki gefa frekari skammta af Inrebic, hafa skal klínískt eftirlit með sjúklingi og stuðningsmeðferð beitt í samræmi við klínískt ástand hans.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, próteínkínasahemill; ATC-flokkur: L01EJ02

## Verkunarháttur

Fedratinib er kinasahemill með virkni gegn virkjuðum Janus tengdum kínasa 2 (JAK2) og FMS-líkum týrosínkínasa-3 (FLT3), bæði villigerðir og af völdum stökkbreytinga. Fedratinib er JAK2-sértækur hemill með meiri hamlandi virkni á JAK2 umfram aðra í sömu fjölskyldu JAK1, JAK3 og TYK2. Fedratinib dró úr JAK2-miðlaðri fosfórun á boðtenglaprótein og og virkjandi umritunarprótein (STAT3/5), hamlaði fjölgun illkynja frumna *in vitro* og *in vivo*.

## Lyfhrif

Fedratinib hamlar boðmiðla og umritunarvirkja 3 (STAT)3 fosforyleringu sem er virkjuð af frumuboðefnum í heilblóði sjúklinga með mergnetjuhersli. Gjöf 300, 400 eða 500 mg stakra skammta 500 mg af fedratinibi leiddi til hámarks hömlunar á STAT3 fosfórun u.þ.b. 2 klukkustundum eftir lyfjagjöf, þar sem gildi gengu næstum til baka að upphafsgildum eftir 24 klst. Svipuð hömlun náðist við stöðugt ástand lyfjahvarfa í lotu 1 á degi 15, eftir gjöf á 300, 400 eða 500 mg af fedratinibi á dag.

## Verkun og öryggi

Tvær klínískar lykilrannsóknir (JAKARTA og JAKARTA2) voru gerðar hjá sjúklingum með mergnetjuhersli. JAKARTA var 3. stigs, slembiröðuð, samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum sem ekki höfðu hlotið fyrri meðferð með JAK-hemli. JAKARTA2 var einarma rannsókn á sjúklingum sem höfðu hlotið meðferð með ruxolitinibi.

### JAKARTA: Sjúklingar með mergnetjuhersli sem ekki höfðu hlotið fyrri meðferð með JAK-hemli

JAKARTA var 3. stigs, tvíblind, slembiröðuð, samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með miðlungsáhættu-2 (intermediate-2) eða hættulegt (high-risk) mergnetjuhersli, mergnetjuhersli í kjölfar frumkomins rauðkornablæðis eða mergnetjuhersli í kjölfar sjálfvakinnar blóðflagnafjölgunar með miltisstækkun og blóðflögugildi  $\geq 50 \times 10^9/l$ . Alls var 289 sjúklingum slembiraðað til að fá annað hvort Inrebic 500 mg (N=97), 400 mg (n=96) eða lyfleysu (n=96) einu sinni á dag í að minnsta kosti 24 vikur (6 x 28 daga lotur). Hægt var að skipta sjúklingum sem voru í lyfleysuhópnum yfir á virka meðferð eftir 24 vikur. Fjögurhundruð (400) mg skammturinn virtist þolast betur en 500 mg skammtur þar sem færri sjúklingar í 400 mg hópnum greindu frá 3. stigs eða 4. stigs meðferðartengdum aukaverkunum, meðferðartengdum aukaverkunum sem leiddu til þess að skammtar voru lækkaðir eða gert var hlé á meðferð og meðferðartengdum aukaverkunum sem leiddu til þess að meðferð var stöðvuð til frambúðar. Fimmtíu og níu prósent (59%) sjúklinga voru karlkyns og miðgildi aldurs var 65 ára (á bilinu 27 til 86 ára), 40% sjúklinga voru á aldrinum 65 til 74 ára og 11% sjúklinga voru a.m.k. 75 ára. Sextíu og fjögur prósent (64%) sjúklinga voru með frumkomið mergnetjuhersli, 26% voru með mergnetjuhersli í kjölfar frumkomins rauðkornablæðis og 10% voru með mergnetjuhersli í kjölfar sjálfvakinnar blóðflagnafjölgunar. Fimmtíu og tvö prósent (52%) sjúklinga voru með miðlungsáhættu-2 sjúkdóm og 48% voru með hættulegan sjúkdóm. Miðgildi blóðrauða við upphaf meðferðar var 10,2 g/dl (á bilinu 4,5 til 17,4 g/dl). Miðgildi blóðflagna var  $213,5 \times 10^9/l$  (á bilinu 23,0 til  $1155,0 \times 10^9/l$ ); 16,3% sjúklinga voru með blóðflögugildi  $<100 \times 10^9/l$  og 83,7% sjúklinga voru með blóðflögugildi  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Miðgildi fyrir áþreifanlega lengd milta hjá sjúklingum var 15 cm (á bilinu 4 til 40 cm) við upphaf meðferðar og miðgildi rúmmáls milta sem mælt var með segulómun eða tölvusneiðmyndatöku var 2568,0 ml (á bilinu 316 til 8244 ml) við upphaf meðferðar. (Miðgildi fyrir eðlilegt rúmmál milta er u.þ.b. 215 ml).

Aðalendapunktur virkni var hlutfall sjúklinga sem náði  $\geq 35\%$  minnkun á rúmmáli milta, frá upphafi að 24. viku (í lok 6. lotu) samkvæmt segulómun eða tölvusneiðmyndatöku 4 vikum síðar.

Lykil aukaendapunktur var hlutfall sjúklinga sem náði  $\geq 50\%$  lækkun á heildareinkennaskori (Total Symptom Score (TSS)) frá upphafi meðferðar til loka 6. lotu eins og metið var samkvæmt breyttri dagbók yfir einkenni mergnetjuherslis (Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF)), útgáfu 2.0.

Greining á minnkun rúmmáls milta kemur fram í töflu 3.

**Tafla 3: Hlutfall sjúklinga sem náði minnkun á rúmmáli milta frá upphafsgildi til loka 6. meðferðarlotu í 3. stigs rannsókninni JAKARTA (þýði sem átti að meðhöndla (ITT))**

| Rúmmál milta og stærð milta við lok 6. meðferðarlotu                                                                       | Inrebic 400 mg<br>N=96<br>n (%) | Lyfleysa<br>N=96<br>n (%) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------|
| Rúmmál milta                                                                                                               |                                 |                           |
| Fjöldi (%) sjúklinga þar sem rúmmál milta minnkaði um 35% eða meira við lok 6. lotu                                        | 45 (46,9)                       | 1 (1,0)                   |
| 95% öryggisbil                                                                                                             | 36,9; 56,9                      | 0,0; 3,1                  |
| p-gildi                                                                                                                    | p<0,0001                        |                           |
| Fjöldi (%) sjúklinga þar sem rúmmál milta minnkaði um 35% eða meira við lok 6. lotu (með eftirfylgniskönnun 4 vikum síðar) | 35 (36,5)                       | 1 (1,0)                   |
| 95% öryggisbil                                                                                                             | 26,8; 46,1                      | 0,0; 3,1                  |
| p-gildi                                                                                                                    | p<0,0001                        |                           |

Hærra hlutfall sjúklinga í hópnum sem fékk Inrebic 400 mg náði  $\geq 35\%$  minnkun, miðað við upphafsgildi, á rúmmáli milta óháð því hvort JAK<sup>V617F</sup> stökkbreytingin var til staðar eða ekki.

Samkvæmt Kaplan-Meier mati var miðgildi tímalengdar fyrir miltissvörun 18,2 mánuður fyrir hópinn sem fékk Inrebic 400 mg.

Breytt MFSAF tilgreindi 6 lykileinkenni í tengslum við mergnetjuhersli: nætursvita, kláða, óþægindi í kvið, snemmkomna saðningu, verk undir rifbeinum á vinstri hlið og verkir í beinum eða vöðvum. Einkennin voru mæld á kvarðanum frá 0 (ekki til staðar) til 10 (versta sem hægt er að hugsa sér).

Hlutfall sjúklinga (95% öryggisbil) með  $\geq 50\%$  lækkun á heildareinkennaskori við lok 6. lotu var 40,4% (36/89, 95% CI:30,3%; 50,6%) hjá hópnum sem fékk Inrebic 400 mg og 8,6% (7/81, 95% CI: 2,5%; 14,8%) í lyfleysuhópnum.

#### JAKARTA2: Sjúklingar með mergnetjuhersli sem höfðu hlotið meðferð með ruxolitinibi

JAKARTA2 var fjölsetra, opin, einarma rannsókn á sjúklingum sem höfðu hlotið meðferð með ruxolitinibi með greinda miðlungsáhættu-1 (intermediate-1) með einkennum, miðlungsáhættu-2 eða hættulegt (high-risk) frumkomið mergnetjuhersli, mergnetjuhersli í kjölfar frumkomins rauðkornablæðis eða mergnetjuhersli í kjölfar sjálfvakinnar blóðflagnafjölgunar með miltisstækkun og blóðflögugildi  $\geq 50 \times 10^9/l$ . Alls var 97 sjúklingum sem höfðu áður fengið mikla meðferð (79% sjúklinganna höfðu fengið  $\geq 2$  fyrri meðferðir og 13% höfðu fengið  $\geq 4$  fyrri meðferðir) voru tóku þátt og byrjuðu á meðferð með Inrebic 400 mg einu sinni á dag með leyfðri skammtaaukningu í allt að 600 mg. Fimmtíu og fimm (55%) sjúklinga voru karlkyns og miðgildi aldurs sjúklinga var 67 ára (á bilinu 38 til 83 ára), 46% sjúklinga voru á aldrinum 65 til 74 ára og 17% sjúklinga voru a.m.k. 75 ára. Fimmtíu og fimm prósent (55%) sjúklinga voru með frumkomið mergnetjuhersli, 26% voru með mergnetjuhersli í kjölfar frumkomins rauðkornablæðis og 19% voru með mergnetjuhersli í kjölfar sjálfvakinnar blóðflagnafjölgunar. Sextán prósent (16%) voru með miðlungsáhættu-1 sjúkdóm með einkennum, 49% voru með miðlungsáhættu-2 sjúkdóm og og 35% voru með hættulegan sjúkdóm. Miðgildi blóðrauða við upphaf meðferðar var 9,8 g/dl (á bilinu 6,8 til 15,3 g/dl). Miðgildi blóðflagna við upphaf meðferðar var  $147,0 \times 10^9/l$  (á bilinu 48,0 til 929,0  $\times 10^9/l$ ); 34,0% sjúklinga voru með blóðflögugildi  $<100 \times 10^9/l$  og 66,0% sjúklinga voru með blóðflögugildi  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Miðgildi fyrir áþreifanlega lengd milta hjá sjúklingum var 18 cm (á bilinu 5 til 36 cm) við upphaf meðferðar og miðgildi rúmmáls milta sem mælt var með segulómun eða tölvusneiðmyndatöku var 2893,5 ml (á bilinu 737 til 7815 ml) við upphaf meðferðar.



Miðgildi tímalengdar fyrri útsetningar fyrir ruxolitinibi var 10,7 mánuðir (á bilinu 0,1 til 62,4 mánuðir). Áður en þátttaka hófst í rannsókninni höfðu 71% sjúklinga fengið annaðhvort 30 mg eða 40 mg skammt daglega af ruxolitinib.

Aðalendapunktur virkni var hlutfall sjúklinga sem náði  $\geq 35\%$  minnkun á rúmmáli milta, frá upphafi til loka 6. lotu samkvæmt segulómun eða tölvusneiðmyndatöku.

Fyrir aðalendapunktinn, hlutfall sjúklinga (95% öryggisbil) sem náði  $\geq 35\%$  minnkun á rúmmáli milta samkvæmt segulómun eða tölvusneiðmyndatöku á 400 mg skammti við lok 6. lotu var 22,7% (22/97, 95% CI: 14,8%, 32,3%).

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Inrebic hjá öllum undirhópum barna við meðferð við mergnetjuhersli (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásög

Fedratinib í 300 mg til 500 mg skömmtum einu sinni á dag (0,75 til 1,25 faldur ráðlagður skammtur, 400 mg) leiðir til hlutfallslegrar skammtaaukningar á margfeldismeðaltali fyrir hámarkspéttni ( $C_{max}$ ) fedratinibs og á flatarmáli undir plasmabéttni-tímaferli á skammtabilinu ( $AUC_{tau}$ ). Meðalþéttni við jafnvægi næst innan 15 daga við daglega skömmtun. Meðal uppsöfnunarhlutföll eru svipuð hjá fullorðnum sjúklingum með frumkomið mergnetjuhersli, mergnetjuhersli í kjölfar frumkomins rauðkornablæðis eða mergnetjuhersli í kjölfar sjálfvakinnar blóðflagnafjölgunar, á bilinu 3- til 4-falt.

Við 400 mg skömmtun einu sinni á dag, er margfeldismeðaltal fedratinibs (frávíksstuðull, %CV) fyrir  $C_{max,ss}$  1.804 ng/ml (49%) og  $AUC_{tau,ss}$  26.870 ng.klst/ml (43%) hjá sjúklingum með mergnetjuhersli.

Eftir 400 mg skammt til inntöku einu sinni á dag, frásogast fedratinib hratt og nær  $C_{max}$  við jafnvægi á 3 klst. (á bilinu 2 til 4 klst.). Á grundvelli rannsóknar á massajafnvægi hjá mönnum, er áætlað að frásog fedratinibs eftir inntöku verði um það bil 63-77%.

Fiturýrt, hitaeiningasnautt mataræði (162 hitaeiningar í heildina: 6% úr fitu, 78% úr kolvetni og 16% úr próteini) eða fituríkt, hitaeiningaríkt mataræði (815 hitaeiningar í heildina: 52% úr fitu, 33% úr kolvetni og 15% úr próteini) jók  $AUC_{inf}$  í 24% og  $C_{max}$  í 14% eftir stakan 500 mg skammt af fedratinibi. Því má taka fedratinib með eða án matar þar sem engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf fedratinibs sáust með mat. Sé lyfið gefið með fituríkri máltíð getur það dregið úr tíðni ógleði og uppkasta og því er mælt með að fedratinib sé tekið með mat.

### Dreifing

Meðalgildi dreifingarrúmmáls fedratinibs við jafnvægi er 1.770 lítrar hjá sjúklingum með mergnetjuhersli sem fengu 400 mg skammta einu sinni á dag, sem bendir til mikillar dreifingar í vefi. Binding fedratinibs við plasmaprótein hjá mönnum er um það bil 95%, aðallega við alpha-1 sýruglýkópótín.

### Umbrot

Fedratinib umbrotnar með mörgum CYP *in vitro*, og voru veigamestu áhrifin frá CYP3A4, með minni áhrifum frá CYP2C19 og FMO.

Fedratinib var ríkjandi (um það bil 80% af geislavirkni í plasma) í almennri blóðrás eftir inntöku geislamerkts fedratinibs. Ekkert umbrotsefnanna stuðlar að meiru en 10% af heildarútsetningu móðurefnis í plasma.

## Brotthvarf

Eftir stakan skammt til inntöku af geislamerktu fedratiníbi, varð brotthvarf aðallega vegna umbrota, þar sem 77% af geislamerkta skammtinum var skilinn út með hægðum og aðeins u.þ.b. 5% var skilinn út með þvagi. Móðurefni á óbreyttu formi var aðal hlutinn *in excreta* og nam að meðaltali u.þ.b. 23% af gefnum skammti í hægðum og 3% af gefnum skammti í þvagi.

Lyfjahlvörf fedratiníbs einkennast af tvífasa dreifingu með 41 klukkustundar virkan helmingunartíma, u.þ.b. 114 klukkustunda lokahelmingunartíma og úthreinsun (CL/F) (%CV) 13 l/klst (51%) hjá sjúklingum með mergnetjuhersli.

## Sérstakir sjúklingahópar

### Aldur, líkamsþyngd, kyn og kynþáttur

Í þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum á samanteknum gögnum frá 452 sjúklingum komu ekki fram nein klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahlvörf fedratiníbs með tilliti til aldurs (greining á 170 sjúklingum á aldrinum 65-74 ára, 54 á aldrinum 75-84 ára og 4 á aldrinum 85+ ára), líkamsþyngdar (40 til 135 kg), kyns (greining á 249 körlum og 203 konum) eða kynþáttar (greining á 399 af hvítum kynþætti, 7 blökkumenn, 44 af asískum uppruna og 2 af öðrum uppruna).

### Skert nýrnastarfsemi

Eftir stakan 300 mg skammt af fedratiníbi jókst  $AUC_{inf}$  fyrir fedratiníbi 1,5-falt hjá einstaklingum með miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (CLcr 30 ml/mín til 59 ml/mín samkvæmt C-G) og 1,9-falt hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (CLcr 15 ml/mín til 29 ml/mín samkvæmt C-G), samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (CLcr  $\geq$  90 ml/mín samkvæmt C-G).

Í þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum á samanteknum gögnum frá 452 sjúklingum komu ekki fram nein klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahlvörf fedratiníbs með tilliti til vægrar skerðingar á nýrnastarfsemi (skilgreint sem  $60 \leq CLcr < 90$  ml/mín).

### Skert lifrarstarfsemi

Öryggi og lyfjahlvörf fyrir stakan skammt af fedratiníbi til inntöku voru metin hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi og með væga til meðalmikið skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A, B) með 300 mg; hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi og með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C) við 200 mg. Enginn klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahlvörf fedratiníbs komu fram hjá einstaklingum með væga, meðalmikið og verulega skerta lifrarstarfsemi samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Í þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum á samanteknum gögnum frá 452 sjúklingum komu ekki fram nein klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahlvörf fedratiníbs með tilliti til vægrar skerðingar á lifrarstarfsemi (skilgreint sem heildarbilirúbin  $\leq$  eðlileg efri mörk og ASAT  $>$  eðlileg efri mörk eða heildarbilirúbin 1 til 1,5-föld eðlileg efri mörk og öll aukning á ASAT;  $n = 115$ ) eða meðalskertrar lifrarstarfsemi (skilgreint sem heildarbilirúbin  $> 1,5$  til 3-föld eðlileg efri mörk og allt ASAT;  $n = 17$ ).

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Lagt hefur verið mat á fedratiníbi í rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðafni og eiturverkunum á æxlun og krabbameinsvaldandi áhrifum. Fedratiníbi var ekki með eiturverkanir á erfðafni og ekki krabbameinsvaldandi í 6 mánaða Tg.rasH2 erfðabreyttum músalíkönunum. Forklínískar rannsóknir hafa sýnt að í klínískt mikilvægum skömmtum, hamlar fedratiníbi ekki flutning þíamíns í meltingarveg eða heila (sjá kafla 4.2 og 4.8)

Í rannsóknum á eituráhrifum endurtekinna skammta, allt að 9 mánuði að lengd, hjá músunum, rottum og hundum, voru helstu eituráhrifin sem fram komu m.a. beinmergrýrnun; ofvöxtur, drep og útbreiðsla í gallrás; rýrnun/tæming eitla; hrörnun/drep í nýrnapiplum; bólga í meltingarvegi; hrörnun/drep í beinagrindar- og hjartavöðvum; grísjufurmuíferð í lungu; og vísbendingar um ónæmisbælingu þ.m.t.

lungnabólgu og/eða ígerð. Mesta útsetning í plasma sem náðst hefur í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta tengdist verulegri eiturverkun, þar með töldum dánartilvikum og var undir þolanlegri útsetningu í plasma hjá sjúklingum við 400 mg sem er hæsti ráðlagði skammtur, sem bendir til þess að forklinískar tegundir séu viðkvæmari en menn fyrir eiturverkunum fedratiníbs. Klínískt mikilvæg útsetning náðist ekki í þeim tegundum sem notaðar voru við rannsóknir á eiturverkun, því hafa þessar rannsóknir takmarkað gildi til að staðfesta klínískt mikilvægar upplýsingar um öryggi fedratiníbs.

#### Frjósemi og þroski fósturvísis snemma á fósturskeiði

Fedratinib hafði engin áhrif á breytur gangmálahringrásar, þörunargetu, frjósemi, þungunartíðni eða æxlunarbreytur hjá karlkyns eða kvenkyns rottum. Útsetningin (AUC) var u.þ.b. 0,10 til 0,13-föld klínísk útsetning við ráðlagðan klínískan skammt upp á 400 mg einu sinni á dag. Í rannsókn á eiturverkunum eftir endurtekna skammta, við útsetningu sem jafngilti um það bil klínískri útsetningu hjá mönnum, olli fedratinib sáðleysi, sæðisfrumnaeklu og hrörnun á sáðpíplum hjá karlkyns hundum (sjá kafla 4.6).

#### Þroski fóstura/fósturvísa

Þegar ungafullum rottum var gefið fedratinib meðan á líffæramyndun stóð (dagar 6 til 17 á meðgöngu) tengdist það skaðlegum áhrifum á fósturvísa og fóstur, þar með talið fósturlát eftir hreiðrun, minni þyngd fósturs og breytingar á beinagrind. Áhrif þessi komu fram hjá rottum við u.þ.b. 0,1-falda klíníska útsetningu við ráðlagðan klínískan dagskammt hjá mönnum upp á 400 mg/dag. Hjá kanínum olli fedratinib ekki eiturverkunum á þroska við hæsta skammt sem prófaður var (útsetning var u.þ.b. 0,08-föld klínísk útsetning við ráðlagðan klínískan dagskammt hjá mönnum).

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Innihald hylkis

Kísilblandaður örkristallaður sellulósi (inniheldur örkristallaðan sellulósa (E460) og vatnsfrí kísilkvoðu (E551)).  
Natríumstearýl fúmarat

#### Hylkisskel

Gelatín (441)  
Títantvíoxíð (E171)  
Rautt járnnoxíð (E172)

#### Prentblek

Skellakk (E904)  
Títantvíoxíð (E171)  
Própýlenglýkól (E1520)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymslupól**

4 ár.

#### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

#### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Háþéttnipólýetýlen (HDPE) glas með barnaöryggisloki úr pólýprópýleni sem einnig er hitainnsiglað.

Hvert glas inniheldur 120 hörð hylki og er pakkað í pappaöskju.

#### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Skila skal lyfjaleifum og/eða úrgangi í apótek til förgunar í samræmi við gildandi reglur.

### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1514/001

### **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 8. febrúar 2021.

### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c (7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu;
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

## **A. ÁLETRANIR**



**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****ASKJA****1. HEITI LYFS**

Inrebic 100 mg hörð hylki  
fedratinib

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur fedratinib díhýdróklóríð einhýdrat sem jafngildir 100 mg af fedratinibi.

**3. HJÁLPAEFNI****4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

120 hörð hylki.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

QR-kóði skal fylgja  
[www.inrebic-eu-pil.com](http://www.inrebic-eu-pil.com)

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS, ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1514/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

INREBIC

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM****GLAS****1. HEITI LYFS**

Inrebic 100 mg hörð hylki  
fedratinib

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur fedratinib díhýdróklóríð einhýdrat sem jafngildir 100 mg af fedratinibi.

**3. HJÁLPAEFNI****4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

120 hörð hylki.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS, ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1514/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Inrebic 100 mg hörð hylki fedratinib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### **Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### **Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Inrebic og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Inrebic
3. Hvernig nota á Inrebic
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Inrebic
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### **1. Upplýsingar um Inrebic og við hverju það er notað**

#### **Upplýsingar um Inrebic**

Inrebic inniheldur virka efnið fedratinib. Það tilheyrir flokki lyfja sem kallast „próteínkínasahemlar“.

#### **Við hverju Inrebic er notað**

Inrebic er notað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með miltisstækkun eða einkenni sem tengjast mergnetjuhersli, sem er mjög sjaldgæft krabbamein í blóði.

#### **Hvernig Inrebic virkar**

Stækkð milta er eitt af einkennum mergnetjuherslis. Mergnetjuhersli er sjúkdómur í beinmerg þar sem örvefur kemur í staðinn fyrir merginn. Óeðlilegi mergurinn getur ekki lengur myndað nóg af eðlilegum blóðkornum og það veldur því að miltað stækkar töluvert. Með því að hindra verkun ákveðinna ensíma (kallast Janus tengdir kínasar), getur Inrebic minnkað miltað hjá sjúklingum með mergnetjuhersli og dregið úr einkennum svo sem hita, nætursvita, beinverkjum og þyngdartapi hjá sjúklingum með mergnetjuhersli.

### **2. Áður en byrjað er að nota Inrebic**

#### **Ekki má nota Inrebic**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir fedratinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- við meðgöngu eða grun um þungun.

## Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en þessi hylki eru tekin og meðan á meðferð stendur ef vart verður við eftirfarandi einkennum:

*Sjúkdómsástand sem hefur áhrif á heila og kallast heilakvilli, meðal annars Wernickes heilakvilli*

- ringlun, minnisleysi eða örðugleikar við hugsun; tap á jafnvægissskyni eða erfiðleikar við gang.
- augnkvillar svo sem handahófskenndar augnhreyfingar, tvísýni, óskýr sjón og sjóntap. Þetta geta verið einkenni sjúkdómsástands sem kallast heilakvilli, meðal annars Wernickes heilakvilli sem getur verið banvænn. Hafðu tafarlaust samband við læknum ef þú færð einhver þessara einkenna.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi meðan á meðferðinni stendur

- ef þú finnur fyrir mikilli þreytu, mæði, ert með föla húð eða hraðan hjartslátt – þetta geta verið merki um of fá rauð blóðkorn.
- ef þú ert með óeðlilegar blæðingar eða mar undir húðinni, blæðingar sem vara lengur en venjulega þegar þú færð blæðandi sár eða blæðing í gómi – þetta getur verið merki um of fáar blóðflögur.
- ef þú færð tíðar sýkingar eða endurkoma sýkinga geta verið merki um of fá hvít blóðkorn.
- ef þú ert með ógleði, uppköst eða niðurgang.
- ef þú ert með eða hefur verið með vandamál í nýrum.
- ef þú ert með eða hefur verið með vandamáli lifur
- ef þú ert með eða hefur verði með vandamál í brisi.

Eftirfarandi hefur komið fram við notkun annars svipaðs lyfs í meðferð á liðagigt: hjartavandamál, blóðtappi og krabbamein. Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður eða meðan á meðferð stendur ef þú:

- ert eldri en 65 ára. Sjúklingar sem eru 65 ára eða eldri geta verið í aukinni hættu á hjartavandamálum, þ.m.t. hjartaáfall og að fá sumar tegundir krabbameins.
- ert með eða hefur haft hjartavandamál.
- ert með eða hefur verið með krabbamein.
- reykir eða hefur reykt.
- hefur fengið blóðtappa í bláæðar í fótleggjum (djúpláæðarsegi) eða í lungum (lungnasegarek).
- verður skyndilega andstutt/ur eða átt erfitt með að anda, færð brjóstverk eða verk ofarlega í bak, færð þrota í fótlegg eða handlegg, verk eða viðkvæmni í fótlegg eða færð roða eða mislitun á fótlegg eða handlegg þar sem þetta geta verið merki um blóðtappa í bláæðum.
- tekur eftir einhverjum nýjum vexti á húð eða breytingum á núverandi vexti á húð. Læknirinn getur ráðlagt þér að fara reglulega í húðskoðun meðan þú tekur Inrebic.

Læknirinn mun ræða við þig um hvort Inrebic henti þér.

## Blóðprufur

Áður en meðferð hefst og meðan á meðferð stendur verða tekin blóðsýni til þess að athuga fjölda blóðfrumna (rauð blóðkorn, hvít blóðkorn og blóðflögur) og starfsemi lifrar og briss.

Áður en meðferð hefst verða tekin blóðsýni til að athuga B1-vítamínigildi. Læknirinn mun biðja þig um að taka daglega 100 mg af B1 vítamíni meðan á meðferð stendur. Læknirinn getur einnig óskað eftir að frekari blóðrannsóknir verði gerðar til að athuga B1-vítamínigildi meðan á meðferðinni stendur.

Læknirinn getur aðlagð skammtana eða stöðvað meðferð samkvæmt niðurstöðum blóðprufa.

## **Börn og unglingar**

Inrebic er ekki ætlað börnum eða unglingum yngri en 18 ára, þar sem það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópum.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Inrebic**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er vegna þess að Inrebic getur haft áhrif á hvernig sum önnur lyf virka. Einnig geta sum önnur lyf haft áhrif á verkun Inrebic.

Eftirfarandi getur aukið hættu á aukaverkunum af notkun Inrebic:

- Ketókónazól, flúkónazól (notuð til meðferðar við sveppasýkingum);
- Flúvoxamín (notað til meðferðar við þunglyndi);
- Rítónaví (notað til meðferðar við HIV/alnæmi).

Eftirfarandi getur dregið úr verkun Inrebic:

- Rifampisín (notað til meðferðar við berklum og sumum annars konar sýkingum);
- Fenýtoín (notað til meðferðar við flogum og til að hafa stjórn á krömpum eða krampaköstum);
- Efavírenz (notað til meðferðar við HIV-sýkingum/alnæmi).

Inrebic getur haft áhrif á önnur lyf:

- Mídazólám (sem er notað við svefnröskunum eða til að draga úr kvíða);
- Omeprazól (notað til meðferðar við magakvillum);
- Metoprolól (notað til meðferðar við hjartaöng eða háum blóðþrýstingi);
- Metformín (notað til að lækka blóðsykurinn);
- Einnig simvastatín, S-mefenýtóín og dextrómetorfan

Læknirinn ákveður hvort breyta þurfi skammtinum.

Segðu einnig læknum ef þú hefur nýlega gengist undir aðgerð eða munt fara í aðgerð þar sem Inrebic getur haft milliverkanir við sum róandi lyf.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki má nota Inrebic á meðgöngu. Ef þú getur orðið barnshafandi skaltu nota örugga getnaðarvörn meðan þú tekur þessi hylki og forðast að verða þunguð í að minnsta kosti 1 mánuð eftir síðasta skammtinn.

Ekki má vera með barn á brjósti meðan á meðferð með Inrebic stendur og í að minnsta kosti einn mánuð eftir síðasta skammt vegna þess að ekki er þekkt hvort lyfið berst í brjóstamjólk.

### **Akstur og notkun véla**

Ef þú finnur fyrir sundli, máttu ekki aka eða nota vélar þar til þessar aukaverkanir hafa gengið til baka.

### **Inrebic inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **3. Hvernig nota á Inrebic**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er 400 mg (fjögur 100 mg hylki) til inntöku einu sinni á dag.

Það verða tekin blóðsýni fyrir meðferðina og á meðan þú tekur þetta lyf til að fylgjast með framförum hjá þér. Læknirinn mun biðja þig um að taka daglega 100 mg af B1 vítamíni meðan á meðferð stendur (sjá kafla 2 „Blóðprufur“).



Ef þú færð ákveðnar aukaverkanir meðan þú ert á meðferð með Inrebic (sjá kafla 4) getur lækinn minnkað skammtinn eða gert hlé á meðferðinni eða stöðvað hana alveg.

#### **Þegar hylkin eru tekin**

- skal gleypa hylkin í heilu lagi, helst með vatni.
- má ekki opna, brjóta eða tyggja hylkin.
- má taka hylkin með eða án matar en betra er að taka þau með mat til að minnka líkur á ógleði eða uppköstum.

Þú átt að halda áfram að taka Inrebic eins lengi og lækinn segir til um. Þetta er langtímameðferð.

#### **Ef tekinn er stærri skammtur af Inrebic en mælt er fyrir um**

Ef þú hefur tekið of mörg Inrebic hylki í ógáti eða stærri skammt en mælt er fyrir um á strax að hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing.

#### **Ef gleymist að taka Inrebic**

Ef þú gleymir skammti eða kastar upp eftir að þú tekur hylki, skal sleppa skammtinum sem gleymdist og taka næsta skammt samkvæmt áætlun næsta dag. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp fyrir hylki sem gleymdist eða sem var kastað upp.

#### **Ef hætt er að nota Inrebic**

Ekki á að hætta notkun Inrebic nema samkvæmt fyrirmælum læknisins.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

**Segðu læknum tafarlaust frá því ef þú verður vör/var við eitthvert eftirtalinna einkenna, sem gæti verið einkenni alvarlegs sjúkdómsástands sem hefur áhrif á heila og kallast heilakvilli (meðal annars Wernickes heilakvilli):**

- ringlun, minnisleysi eða örðugleikar við hugsun,
- tap á jafnvægissskyni eða erfiðleikar við gang,
- augnkvillar svo sem tvísýni, óskýr sjón, sjóntap eða handahófskenndar augnhreyfingar.

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þær geta meðal annars verið:

**Mjög algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Lág gildi rauðra blóðkorna sem getur valdið þreytu, mæði, fölri húð eða hröðum hjartslætti (*blóðleysi*).
- Fækkun blóðflagna sem getur valdið blæðingum eða marblettum (*blóðflagnafæð*).
- Fækkun hvítra blóðkorna (*daufkyrningafæð*), sem stundum fylgir hiti. Lágt gildi hvítra blóðkorna getur dregið úr getu þinni til að berjast gegn sýkingum.
- Ógleði eða uppköst.
- Niðurgangur.
- Hægðatregða.
- Blæðing.
- Þvagfærasýking.
- Höfuðverkur.
- Vöðvakrampar.

- Breyta eða þróttleysi.
- Breytingar á niðurstöðum úr blóðprufum (*hækkun alanín aminótransferasa, hækkun aspartat aminótransferasa, hækkun kreatíníngilda í blóði, hækkun amýlasagilda og lípasagilda*). Þetta geta verið merki um lifrar-, nýrna- eða brisvandamál.

**Algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Sundl.
- Háþrýstingur.
- Meltingartruflanir.
- Beinverkir.
- Verkur í útlimum, höndum eða fótum.
- Þyngdaraukning.
- Sársaukafullt þvaglát.

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Inrebic**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og á glasinu eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **Inrebic inniheldur**

- Virka innihaldsefnið er fedratinib. Hvert hart hylki inniheldur fedratinib díhýdróklóríð einhýdrat sem jafngildir 100 mg af fedratinib.
- Önnur innihaldsefni eru:
  - Hylkið inniheldur kísilblandaðan örkristallaðan sellulósa (inniheldur örkristallaðan sellulósa (E460) og vatnsfría kísilkvoðu (E551)) og natríumstearýlfúmarat (sjá kafla 2, „Inrebic inniheldur natríum“).
  - Hylkisskelin inniheldur gelatín (E441), títaníum díoxíð (E171) og rautt járnnoxíð (E172).
  - Hvíta prentblekið samanstendur af gljálakki (E904), títaníum díoxíð (E171) og própýlenglýkól (E1520).

### **Lýsing á útliti Inrebic og pakkningastærðir**

- Inrebic eru 21,4-22,0 mm , rauðbrún hylki með áprentuðu „FEDR“ á lokinu og „100 mg“ á botninum með hvítu bleki.
- Hylkjumum er pakkað inn í háþéttipólýetylen (HDPE) glas með innsigli og barnaöryggisloki úr pólýprópýleni. Hvert glas inniheldur 120 hylki og er pakkað í pappöskju.

**Markaðsleyfishafi**

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

**Framleiðandi**

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**Belgique/België/Belgien**

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

**Lietuva**

Swixx Biopharma UAB  
Tel: + 370 52 369140  
[medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com)

**България**

Swixx Biopharma EOOD  
Тел.: + 359 2 4942 480  
[medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com)

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Bristol-Myers Squibb Kft.  
Tel.: + 36 1 301 9797  
[Medinfo.hungary@bms.com](mailto:Medinfo.hungary@bms.com)

**Danmark**

Bristol-Myers Squibb Denmark  
Tlf: + 45 45 93 05 06  
[medinfo.denmark@bms.com](mailto:medinfo.denmark@bms.com)

**Malta**

A.M. Mangion Ltd  
Tel: + 356 23976333  
[pv@ammangion.com](mailto:pv@ammangion.com)

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

Swixx Biopharma OÜ  
Tel: + 372 640 1030  
[medinfo.estonia@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.estonia@swixxbiopharma.com)

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

Bristol-Myers Squibb GesmbH  
Tel: + 43 1 60 14 30  
[medinfo.austria@bms.com](mailto:medinfo.austria@bms.com)

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: + 385 1 2078 500  
[medinfo.croatia@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.croatia@swixxbiopharma.com)

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000  
[vistor@vistor.is](mailto:vistor@vistor.is)  
[medical.information@bms.com](mailto:medical.information@bms.com)

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Swixx Biopharma SIA  
Tel: + 371 66164750  
[medinfo.latvia@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.latvia@swixxbiopharma.com)

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: + 386 1 2355 100  
[medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com)

**Slovenská republika**

Swixx Biopharma s.r.o.  
Tel: + 421 2 20833 600  
[medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com](mailto:medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com)

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag  
Tel: + 46 8 704 71 00  
[medinfo.sweden@bms.com](mailto:medinfo.sweden@bms.com)

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Nálgast má ítarlegar og uppfærðar upplýsingar um lyfið með því að skanna QR-kóðann á ytri umbúðunum með snjallsíma. Sömu upplýsingar liggja einnig fyrir á eftirfarandi vefslóð:  
[www.inrebic-eu-pil.com](http://www.inrebic-eu-pil.com).