

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Inrebic 100 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat fedratinibdihydrochloridemonohydraat, equivalent aan 100 mg fedratinib.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

Roodbruine ondoorzichtige capsules, 21,4 - 22,0 mm (maat 0), bedrukt met “FEDR” op de dop en “100 mg” op de romp in witte inkt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Inrebic is geïndiceerd voor de behandeling van ziektegerelateerde splenomegalie of symptomen bij volwassen patiënten met primaire myelofibrose, myelofibrose na polycythaemia vera of myelofibrose na essentiële trombocytemie die niet eerder met remmers voor Janus-geassocieerde kinase (JAK) behandeld zijn of die met ruxolitinib zijn behandeld.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Inrebic moet worden gestart en gemonitord onder toezicht van een arts met ervaring in het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker.

Dosering

Patiënten die worden behandeld met ruxolitinib moeten vóór aanvang van de behandeling met Inrebic het gebruik van ruxolitinib afbouwen en staken volgens de voorschrijfinformatie van ruxolitinib.

Voor aanvang van de behandeling met Inrebic, periodiek tijdens de behandeling en zoals klinisch geïndiceerd moeten baselinetesten van thiaminespiegel (vitamine B1), volledig bloedbeeld, leverwaarden, amylase/lipase, stikstof in bloedureum (BUN) en creatinine bepaald worden. De behandeling met Inrebic mag niet worden begonnen bij patiënten met een tekort aan thiamine, totdat de thiaminespiegel gecorrigeerd is (zie rubriek 4.4). Het starten van de behandeling met Inrebic wordt niet aanbevolen bij patiënten met een aantal bloedplaatjes op de baseline lager dan $50 \times 10^9/l$ en een absoluut aantal neutrofielen (ANC) $< 1,0 \times 10^9/l$.

Het wordt aanbevolen profylactisch anti-emetica te gebruiken overeenkomstig de lokale klinische praktijk gedurende de eerste 8 weken van de behandeling en daarna verder zoals klinisch geïndiceerd (zie rubriek 4.4). Toediening van Inrebic met een vetrijke maaltijd kan de incidentie van misselijkheid en braken verminderen.

De aanbevolen dosis Inrebic is 400 mg eenmaal daags.

De behandeling kan worden voortgezet zolang dit klinisch gunstig is voor de patiënt. Dosisaanpassingen dienen te worden overwogen bij hematologische en niet-hematologische

toxiciteiten (tabel 1). Inrebic moet worden stopgezet bij patiënten die geen dosis van 200 mg per dag kunnen verdragen.

Als een dosis wordt gemist, moet de volgende geplande dosis de volgende dag genomen worden. Er mogen geen extra capsules worden genomen om de gemiste dosis te compenseren.

Dosisaanpassingen

Dosisaanpassingen vanwege hematologische toxiciteiten, niet-hematologische toxiciteiten en de behandeling van Wernicke-encefalopathie (WE) zijn weergegeven in tabel 1.

Aanpassingen van de thiaminespiegel

Vóór de start van de behandeling en tijdens de behandeling moet de thiaminespiegel worden gecorrigeerd indien deze te laag is. Tijdens de behandeling dienen alle patiënten profylaxe te krijgen met dagelijks 100 mg orale thiamine en de thiaminespiegels moeten worden beoordeeld.

Dosisaanpassingen bij het gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers

Als gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers niet kan worden vermeden, moet de dosis van Inrebic worden verlaagd tot 200 mg. Patiënten dienen zorgvuldig te worden gemonitord (bijv. ten minste wekelijks) op veiligheid (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

In gevallen waarin gelijktijdige toediening met een sterke CYP3A4-remmer wordt stopgezet, moet de dosis van Inrebic worden verhoogd tot 300 mg eenmaal daags gedurende de eerste twee weken na stopzetting van de CYP3A4-remmer en vervolgens 400 mg eenmaal daags als dit wordt verdragen. Zo nodig moeten extra dosisaanpassingen worden verricht, op basis van de monitoring van Inrebic-gerelateerde veiligheid en werkzaamheid.

Weer verhogen van de dosis

De dosis kan worden verhoogd met maandelijks één dosisniveau tot het oorspronkelijke dosisniveau is bereikt als de bijwerking ten gevolge van het gebruik van Inrebic waar dosisverlaging voor nodig was onder controle is met een efficiënte behandeling en toxiciteit gedurende ten minste 28 dagen is verdwenen. Weer verhogen van de dosis is niet aanbevolen als de dosisverlaging plaatsvond vanwege een niet-hematologische toxiciteit van graad 4, alanineaminotransferase (ALAT) $\geq$ graad 3, aspartaataminotransferase (ASAT) of verhoging van totaalbilirubine of recidief van een hematologische toxiciteit van graad 4.

Tabel 1: Dosisverlagingen bij tijdens de behandeling opkomende hematologische toxiciteit, niet-hematologische toxiciteit en behandeling van Wernicke-encefalopathie

Hematologische toxiciteit	Dosisverlaging
Trombocytopenie van graad 3 met actieve bloeding (aantal bloedplaatjes $< 50 \times 10^9/l$) of trombocytopenie van graad 4 (aantal bloedplaatjes $< 25 \times 10^9/l$)	Stop met de dosis Inrebic tot deze toxiciteit afgenomen is tot $\leq$ graad 2 (aantal bloedplaatjes $< 75 \times 10^9/l$) of tot de baseline. Start opnieuw met een dagelijkse dosis die 100 mg lager is dan de laatste toegediende dosis.
Neutropenie van graad 4 (absoluut aantal neutrofielen [ANC] $< 0,5 \times 10^9/l$)	Stop met de dosis Inrebic tot deze toxiciteit afgenomen is tot $\leq$ graad 2 (ANC $< 1,5 \times 10^9/l$) of tot baseline. Start opnieuw met een dagelijkse dosis die 100 mg lager is dan de laatste toegediende dosis. Granulocytgroefactoren kunnen worden gebruikt volgens het oordeel van de arts (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
Anemie van graad 3 en hoger, transfusie geïndiceerd (hemoglobinewaarde $< 8,0$ g/dl)	Stop met de dosis Inrebic tot deze toxiciteit afgenomen is tot $\leq$ graad 2 (hemoglobinewaarde $< 10,0$ g/dl) of tot baseline. Start opnieuw met een dagelijkse dosis die 100 mg lager is dan de laatste toegediende dosis.

Opnieuw optreden van een hematologische toxiciteit van graad 4	Stopzetten van Inrebic volgens het oordeel van de arts.
Niet-hematologische toxiciteit	Dosisverlaging
Misselijkheid, braken of diarree van $\geq$ graad 3 dat/die binnen 48 uur niet reageert op ondersteunende maatregelen	Stop met de dosis Inrebic tot deze toxiciteit afgenomen is tot $\leq$ graad 1 of tot baseline. Start opnieuw met een dagelijkse dosis die 100 mg lager is dan de laatste toegediende dosis.
$\geq$ ALAT/ASAT van graad 3 ($> 5,0$ tot $20,0 \times$ bovengrens van normaal [ULN]) of bilirubine van graad 3 ($> 3,0$ tot $10,0$ ULN)	Stop met de dosis Inrebic tot deze toxiciteit afgenomen is tot $\leq$ graad 1 (ASAT/ALAT [$> \text{ULN} - 3,0 \times \text{ULN}$] of bilirubine [$> \text{ULN} - 1,5 \times \text{ULN}$]) of tot de baseline. Start opnieuw met een dagelijkse dosis die 100 mg lager is dan de laatste toegediende dosis. Controleer ALAT, ASAT en bilirubine (totaal en direct) elke 2 weken gedurende ten minste 3 maanden na de dosisverlaging. Als graad 3 of hoger opnieuw optreedt, de behandeling met Inrebic staken.
Amylase/lipase $\geq$ graad 3 ($> 2,0$ tot $5,0 \times \text{ULN}$)	Stop met de dosis Inrebic tot deze toxiciteit afgenomen is tot graad 1 ($> \text{ULN} - 1,5 \times \text{ULN}$) of tot baseline. Start opnieuw met een dagelijkse dosis die 100 mg lager is dan de laatste toegediende dosis. Controleer amylase/lipase elke 2 weken gedurende ten minste 3 maanden na de dosisverlaging. Als graad 3 of hoger opnieuw optreedt, de behandeling met Inrebic staken.
Andere niet-hematologische toxiciteiten $\geq$ graad 3	Stop met de dosis Inrebic tot deze toxiciteit afgenomen is tot $\leq$ graad 1 of tot baseline. Start opnieuw met een dagelijkse dosis die 100 mg lager is dan de laatste toegediende dosis.
Behandeling van thiaminespiegel en Wernicke-encefalopathie (WE)	Dosisverlaging
Voor thiaminespiegel $<$ normale bereik (74 tot 222 nmol/l)*, maar $\geq 30 \text{ nmol/l}$ zonder klachten of verschijnselen van WE	Stop de behandeling met Inrebic. Toedienen van dagelijks 100 mg oraal thiamine tot de thiaminespiegel hersteld is tot de normale waarde*. Overweeg de behandeling met Inrebic opnieuw op te starten wanneer de thiaminespiegel binnen het normale bereik* ligt.
Voor thiaminespiegels $< 30 \text{ nmol/l}$ zonder klachten of verschijnselen van WE	Onderbreek de behandeling met Inrebic. Start behandeling met therapeutische doses parenterale thiamine tot de thiaminespiegel hersteld is tot het normale bereik*. Overweeg de behandeling met Inrebic opnieuw op te starten wanneer de thiaminespiegel binnen het normale bereik* ligt.
klachten of verschijnselen van WE, ongeacht de thiaminespiegel	Staak de behandeling met Inrebic en dien onmiddellijk therapeutische doses parenterale thiamine toe.

*het normale thiaminebereik kan verschillen, afhankelijk van de door het laboratorium gebruikte methoden.

Speciale patiëntengroepen

Nierinsufficiëntie

Voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring [CrCl] 15 ml/min. tot 29 ml/min. volgens Cockcroft-Gault [C-G]) moet de dosis worden verlaagd tot 200 mg. Er wordt geen aanpassing van de startdosis aanbevolen voor patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (CrCl 30 ml/min. tot 89 ml/min. volgens C-G). Vanwege mogelijke toename van de blootstelling kan het nodig zijn om patiënten met bestaande matige nierinsufficiëntie ten minste wekelijks te monitoren op veiligheid en, indien nodig, de dosis aan te passen op geleide van bijwerkingen.

Leverfunctiestoornis

Er is geen aanpassing van de startdosis vereist voor patiënten met lichte, matige en ernstige leverfunctiestoornis op basis van de Child-Pugh-classificatie.

Ouderen

Er zijn geen aanvullende dosisaanpassingen nodig bij oudere patiënten (> 65 jaar).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Inrebic bij kinderen of adolescenten in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Inrebic is voor oraal gebruik.

De capsules mogen niet worden geopend, gebroken of gekauwd. Ze moeten in hun geheel ingeslikt worden, bij voorkeur met water en mogen met of zonder voedsel worden ingenomen. Toediening met een vetrijke maaltijd kan de incidentie van misselijkheid en braken verminderen, dus is het aanbevolen om de capsules met voedsel in te nemen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Zwangerschap (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Encefalopathie, zoals Wernicke-encefalopathie

Bij gebrek aan thiaminesuppletie zijn er gevallen geweest van ernstige en fatale encefalopathie, waaronder Wernicke-encefalopathie, gemeld bij patiënten die Inrebic innamen. Wernicke-encefalopathie is een acute neurologische aandoening als gevolg van een tekort aan thiamine (vitamine B1). Mogelijke klachten en symptomen van Wernicke-encefalopathie zijn onder meer ataxie, veranderingen van de mentale status en oftalmoplegie (bijv. nystagmus, diplopie). Elke verandering van de mentale status, verwarring of geheugenstoornis moet aanleiding geven tot zorg over mogelijke encefalopathie, inclusief Wernicke-encefalopathie, waarbij onmiddellijk een volledige evaluatie moet worden uitgevoerd met inbegrip van een neurologisch onderzoek, beoordeling van de thiaminespiegel en beeldvorming (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

De thiaminespiegel en de voedingsstatus van patiënten moeten worden beoordeeld vóór het begin van de behandeling met Inrebic. De behandeling met Inrebic mag niet worden begonnen bij patiënten met een tekort aan thiamine. Vóór de start van de behandeling moet de thiaminespiegel worden aangevuld indien deze laag is. Tijdens de behandeling dienen alle patiënten profylaxe te krijgen met orale thiamine en de thiaminespiegels moeten worden beoordeeld zoals klinisch geïndiceerd. Als encefalopathie wordt vermoed, moet de behandeling met Inrebic onmiddellijk gestopt worden en moet parenterale thiaminebehandeling worden ingezet terwijl alle mogelijke oorzaken worden geëvalueerd.

Patiënten moeten worden gemonitord tot de symptomen zijn verdwenen of verbeterd en de thiaminespiegel is genormaliseerd (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Anemie, trombocytopenie en neutropenie

De behandeling met Inrebic kan anemie, trombocytopenie en neutropenie veroorzaken. Er moet een compleet bloedbeeld worden verkregen bij de baseline, periodiek tijdens de behandeling en zoals klinisch geïndiceerd (zie rubrieken 4.2 en 4.8). Inrebic is niet onderzocht bij patiënten met een aantal bloedplaatjes op de baseline $< 50 \times 10^9/l$ en ANC $< 1,0 \times 10^9/l$.

Anemie

Anemie treedt meestal op binnen de eerste 3 maanden van de behandeling. Patiënten met een hemoglobinewaarde lager dan 10,0 g/dl bij het begin van de behandeling hebben meer kans om anemie van graad 3 of hoger te krijgen tijdens de behandeling en moeten zorgvuldig worden gemonitord (bijv. eenmaal per week gedurende de eerste maand totdat de hemoglobinewaarde verbetert). Patiënten die anemie krijgen, kunnen bloedtransfusies nodig hebben. Overweeg dosisverlaging bij patiënten die anemie krijgen, met name bij patiënten die afhankelijk worden van transfusie met rode bloedcellen (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Trombocytopenie

Trombocytopenie treedt meestal op binnen de eerste 3 maanden van de behandeling. Patiënten met een laag aantal bloedplaatjes ($< 100 \times 10^9/l$) aan het begin van de behandeling hebben meer kans op het krijgen van trombocytopenie van graad 3 of hoger tijdens de behandeling en moeten zorgvuldig worden gemonitord (bijv. eenmaal per week gedurende de eerste maand totdat het aantal bloedplaatjes verbetert) (zie rubrieken 4.2 en 4.8). Trombocytopenie is over het algemeen omkeerbaar en wordt gewoonlijk behandeld met ondersteunende behandeling zoals dosisonderbrekingen, dosisverlaging en/of zo nodig bloedplaatjestransfusies. Patiënten moeten worden geïnformeerd over het verhoogde risico op bloeding in verband met trombocytopenie.

Neutropenie

Neutropenie was over het algemeen omkeerbaar en werd behandeld door tijdelijke stopzetting van Inrebic (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Gastro-intestinale aandoeningen

Misselijkheid, braken en diarree behoren tot de meest voorkomende bijwerkingen bij patiënten die met Inrebic behandeld worden. De meeste bijwerkingen zijn van graad 1 of 2 en treden doorgaans binnen de eerste 2 weken van de behandeling op. Profylactische anti-emetische behandeling (bijv. 5-HT₃-receptorantagonisten) moet worden toegepast tijdens de behandeling met Inrebic. Behandel diarree met geneesmiddelen tegen diarree zodra de eerste symptomen optreden. Bij gevallen van misselijkheid, braken en diarree van graad 3 of hoger die niet binnen 48 uur reageren op ondersteunende maatregelen moet de dosis van Inrebic worden stopgezet totdat de ernst is verminderd tot graad 1 of lager/baseline. Start opnieuw met een dagelijkse dosis die 100 mg lager is dan de laatste toegediende dosis. De thiaminespiegel moet worden gecontroleerd en indien nodig gecorrigeerd (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Levertoxiciteit

Verhoging van ALAT en ASAT is gemeld bij de behandeling met Inrebic en één geval van leverfalen is gemeld. De leverfunctie van patiënten moet worden gemonitord bij de baseline, ten minste maandelijks gedurende de eerste 3 maanden, periodiek tijdens de behandeling en zoals klinisch geïndiceerd. Na waargenomen toxiciteit moeten patiënten ten minste elke 2 weken worden gemonitord tot deze opgelost is. Verhogingen van ALAT en ASAT waren over het algemeen omkeerbaar door middel van dosisaanpassingen of permanent staken van de behandeling (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Verhoogde amylase/lipase

Verhoging van amylase en/of lipase is gemeld bij de behandeling met Inrebic en één geval van pancreatitis is gemeld. De amylase en lipase van patiënten moeten worden gemonitord bij de baseline, ten minste maandelijks gedurende de eerste 3 maanden, periodiek tijdens de behandeling en zoals klinisch geïndiceerd. Na waargenomen toxiciteit moeten patiënten ten minste elke 2 weken worden gemonitord tot deze opgelost is. Voor amylase en/of lipase van graad 3 of hoger worden dosisaanpassingen aanbevolen (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Verhoogd creatinine

Verhoging van creatinine is gemeld bij de behandeling met Inrebic (zie rubriek 4.8). Bij patiënten met myelofibrose die werden behandeld met 400 mg fedratinib, nam de creatinine in het bloed (SCr) in de eerste cyclus na aanvang van de behandeling toe met ongeveer 30%, waarna het gedurende de gehele behandelingsperiode stabiel bleef. Het creatininegehalte van patiënten moet worden gemonitord bij de baseline, ten minste maandelijks gedurende de eerste 3 maanden, periodiek tijdens de behandeling en zoals klinisch geïndiceerd. Voor ernstige nierinsufficiëntie (CrCl 15 ml/min tot 29 ml/min volgens C-G) worden dosisaanpassingen aanbevolen (zie rubriek 4.2). Van Inrebic is aangetoond dat het de creatinine in het bloed (SCr) verhoogt als gevolg van remming van renale transporters. Daarom moet men voorzichtig zijn bij het gebruik van verandering van de SCr-waarde als indicator voor de nierfunctie. Er kan worden overwogen om andere indicatoren voor de nierfunctie te gebruiken.

Uveïtis

Uveïtis is waargenomen in klinische onderzoeken na goedkeuring (zie rubriek 4.8). Met fedratinib geassocieerde uveïtis is een laat optredende bijwerking, waarbij het eerste voorval mediaan 14 maanden na aanvang van de behandeling optreedt, met een spreiding van 8 tot 22 maanden.

Patiënten moeten worden geïnformeerd over de risico's van het ontwikkelen van (terugkerende voorvallen van) uveïtis voordat de behandeling met Inrebic wordt gestart. Veel voorkomende symptomen van uveïtis zijn oogpijn, roodheid, fotofobie, floaters en verminderd gezichtsvermogen. In geval van symptomen, wordt een onmiddellijke uitgebreide oogheelkundige evaluatie aanbevolen. De meeste gevallen manifesteren zich als anterieure uveïtis. Er zijn geen dosisaanpassingen nodig voor uveïtis zolang een effectieve topische behandeling met corticosteroïden de oogontsteking onder controle kan houden. Als uveïtis niet reageert op lokale oculaire therapie, kan systemische behandeling nodig zijn en moet de behandeling met Inrebic worden gestopt totdat de oogontsteking is verdwenen.

Interacties

Gelijktijdige toediening van Inrebic en sterke CYP3A4-remmers verhoogt de blootstelling aan Inrebic. Grotere blootstelling aan Inrebic kan het risico op bijwerkingen verhogen. Overweeg in plaats van sterke CYP3A4-remmers alternatieve behandelingen die de CYP3A4-activiteit niet sterk remmen. Als sterke CYP3A4-remmers niet kunnen worden vervangen, moet de dosis van Inrebic worden verminderd als sterke CYP3A4-remmers (bijv. ketoconazol, ritonavir) worden toegediend. Patiënten dienen zorgvuldig te worden gemonitord (bijv. ten minste wekelijks) op veiligheid. Bij langdurige gelijktijdige toediening met een matig sterke CYP3A4-remmer kan nauwlettende veiligheidsbewaking vereist zijn en, indien nodig, dosisaanpassing op grond van bijwerkingen (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Middelen die tegelijkertijd CYP3A4 en CYP2C19 remmen (bijv. fluconazol, fluvoxamine) of de combinatie van remmers voor CYP3A4 EN CYP2C19 kunnen de blootstelling aan Inrebic verhogen. Daarom kan het nodig zijn om bij patiënten die gelijktijdig dubbele remmers van CYP3A4 en CYP2C19 gebruiken de veiligheid intensiever te controleren en indien nodig de dosis Inrebic aan te passen op basis van de bijwerkingen (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Middelen die CYP3A4 matig tot sterk stimuleren (bijv. fenytoïne, rifampicine, efavirenz) zouden de blootstelling aan Inrebic kunnen verlagen en moeten worden vermeden bij patiënten die Inrebic krijgen (zie rubriek 4.5).

Als Inrebic tegelijkertijd met substraten van CYP3A4 (bijv. midazolam, simvastatine), CYP2C19 (bijv. omeprazol, S-mefenytoïne) of CYP2D6 (bijv. metoprolol, dextromethorfaan) moet worden toegediend, moet indien nodig de dosis van de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen worden aangepast, onder nauwgezette monitoring van de veiligheid en de werkzaamheid (zie rubriek 4.5).

Wanneer Inrebic toegediend gaat worden samen met middelen die renaal uitgescheiden worden via het organisch kationtransporteiwit (OCT)2 en multidrug en toxine extrusie-eiwit (MATE)1/2-K (bijv. metformine) dient voorzichtigheid betracht te worden en dienen zo nodig dosisaanpassingen gedaan te worden (zie rubriek 4.5).

Het gelijktijdige gebruik van hematopoëtische groeifactoren met Inrebic is niet onderzocht. De veiligheid en werkzaamheid van deze gelijktijdige toedieningen zijn niet bekend (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Ernstige cardiovasculaire voorvallen (MACE)

In een grote gerandomiseerde, actief gecontroleerde studie met tofacitinib (een andere JAK-remmer) bij patiënten van 50 jaar en ouder met reumatoïde artritis die ten minste één bijkomende cardiovasculaire risicofactor hadden, werd een hoger percentage ernstige cardiovasculaire voorvallen (*major adverse cardiovascular events*, MACE), gedefinieerd als cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct (MI) en niet-fatale beroerte, waargenomen bij gebruik van tofacitinib vergeleken met TNF-remmers.

Er zijn gevallen van MACE gemeld bij patiënten die behandeld waren met Inrebic. Voordat de behandeling met Inrebic wordt gestart of voortgezet, moeten de voordelen en risico's voor de individuele patiënt afgewogen worden, in het bijzonder bij patiënten van 65 jaar en ouder, patiënten die lange tijd roken of hebben gerookt, en patiënten met een voorgeschiedenis van atherosclerotische cardiovasculaire ziekte of andere cardiovasculaire risicofactoren.

Trombose

In een grote gerandomiseerde, actief gecontroleerde studie met tofacitinib (een andere JAK-remmer) bij patiënten van 50 jaar en ouder met reumatoïde artritis die ten minste één bijkomende cardiovasculaire risicofactor hadden, werd een dosisafhankelijk, hoger percentage veneuze trombo-embolische voorvallen (*venous thromboembolic event*, VTE), waaronder diep veneuze trombose (DVT) en longembolie (*pulmonary embolism*, PE), waargenomen bij gebruik van tofacitinib vergeleken met TNF-remmers.

Er zijn gevallen gemeld van diep veneuze trombose (DVT) en longembolie (*pulmonary embolism*, PE) bij patiënten die behandeld waren met Inrebic. Voordat de behandeling met Inrebic wordt gestart of voortgezet, moeten de voordelen en risico's voor de individuele patiënt worden afgewogen, in het bijzonder bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren (zie ook rubriek 4.4 “Ernstige cardiovasculaire voorvallen (MACE)”).

Bij patiënten die bekend zijn met risicofactoren voor VTE anders dan cardiovasculaire risicofactoren of risicofactoren voor maligniteiten moet Inrebic met voorzichtigheid gebruikt worden. Risicofactoren voor VTE anders dan cardiovasculaire risicofactoren of risicofactoren voor maligniteiten zijn een eerder VTE, patiënten die een grote operatie ondergaan, immobilisatie, gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiemiddelen of hormoonvervangende therapie, en een erfelijke stollingsstoornis.

Tijdens de behandeling met Inrebic moeten patiënten regelmatig opnieuw worden gecontroleerd om veranderingen in het risico op VTE te beoordelen.

Controleer patiënten met tekenen en symptomen van VTE onmiddellijk en stop met de behandeling met Inrebic bij patiënten met een vermoeden van VTE, ongeacht de dosis.

Secundaire maligniteiten

In een grote gerandomiseerde, actief gecontroleerde studie met tofacitinib (een andere JAK-remmer) bij patiënten van 50 jaar en ouder met reumatoïde artritis die ten minste één bijkomende cardiovasculaire risicofactor hadden, werd een hoger percentage maligniteiten, in het bijzonder longkanker, lymfoom en niet-melanoom huidkanker (*non-melanoma skin cancer*, NMSC), waargenomen bij gebruik van tofacitinib vergeleken met TNF-remmers.

Er zijn gevallen van lymfoom en andere maligniteiten gemeld bij patiënten die behandeld waren met een JAK-remmer, waaronder Inrebic. Voordat de behandeling met Inrebic wordt gestart of voortgezet, moeten de voordelen en risico's voor de individuele patiënt worden afgewogen, in het bijzonder bij patiënten van 65 jaar en ouder en patiënten die lange tijd roken of hebben gerookt.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Van de patiënten met myelofibrose die in de klinische onderzoeken een dosis van 400 mg Inrebic kregen, was 58,4% ouder dan 65 jaar en 14,8% ouder dan 75 jaar. Alle veiligheidsparameters kwamen vaker voor bij patiënten ouder dan 65 jaar dan bij patiënten van 65 jaar of jonger.

Hulpstoffen

Inrebic-capsules bevatten minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis; dat wil zeggen dat ze in wezen 'natriumvrij' zijn.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van andere geneesmiddelen op fedratinib

Fedratinib wordt *in vitro* door meerdere CYP's gemetaboliseerd met de belangrijkste bijdrage van CYP3A4 en met een kleinere bijdrage van CYP2C19 en flavine-bevattende mono-oxygenasen (FMO).

Sterke en matig sterke CYP3A4-remmers

Door gelijktijdige toediening van ketoconazol (sterke CYP3A4-remmer: 200 mg tweemaal daags) met een enkele dosis fedratinib (300 mg) werd het oppervlak van fedratinib onder de plasmaconcentratie-tijdcurve van tijd nul tot oneindig (AUC_{inf}) ongeveer verdrievoudigd (zie rubriek 4.2).

Fysiologisch gebaseerde farmacokinetische (PBPK) simulaties wijzen erop dat gelijktijdige toediening van matig sterke CYP3A4-remmers, erytromycine (500 mg drie keer daags) of diltiazem (120 mg twee keer daags), met fedratinib 400 mg eenmaal daags de AUC van fedratinib bij steady state wellicht 1,1 keer zal verhogen. Bijwerkingen na langdurige gelijktijdige toediening van een matig sterke CYP3A4-remmer kunnen niet worden uitgesloten.

Gelijktijdige remming van CYP3A4 en CYP2C19

Gelijktijdige toediening van fluconazole (dubbele remmer van CYP3A4 en CYP2C19, 200 mg eenmaal daags) met een enkele dosis fedratinib (100 mg) verhoogde de AUC_{inf} van fedratinib 1,7 keer. Op basis van PBPK-simulaties wordt voorspeld dat gelijktijdige toediening van fluconazol (200 mg eenmaal daags) met fedratinib 400 mg eenmaal daags de AUC van fedratinib bij steady state 1,5 keer zal verhogen.

Vanwege een mogelijke toename in de blootstelling aan fedratinib kan het nodig zijn om bij patiënten die gelijktijdig dubbele remmers van CYP3A4 en CYP2C19 gebruiken de veiligheid intensiever te

controleren en indien nodig de dosis Inrebic aan te passen op basis van de bijwerkingen (zie rubriek 4.2).

Sterke en matige CYP3A4-inductoren

Gelijktijdige toediening van rifampicine (sterke CYP3A4-inductor: 600 mg eenmaal daags) of fenytoïne (matig sterke CYP3A4-inductor: 600 mg eenmaal daags) met een enkele dosis fedratinib (500 mg) verlaagde de AUC_{inf} van fedratinib met respectievelijk ongeveer 80% en 50%.

Protonpompremmers

Gelijktijdige toediening van pantoprazol (protonpompremmer: 40 mg per dag) met een enkele dosis fedratinib (500 mg) verhoogde de AUC_{inf} van fedratinib in een klinisch insignificante mate (1,15 maal). Daarom heeft een toename van de pH in de maag naar verwachting geen klinisch significante gevolgen voor de blootstelling aan fedratinib en is er geen dosisaanpassing nodig bij gelijktijdige toediening van fedratinib met middelen die de pH in de maag verhogen.

Effect van fedratinib op andere geneesmiddelen

Effecten op enzymen: CYP3A4-, CYP2C19- of CYP2D6-substraten

Gelijktijdige toediening van fedratinib met het CYP3A4-substraat midazolam (2 mg), het CYP2C19-substraat omeprazol (20 mg) en het CYP2D6-substraat metoprolol (100 mg) verhoogt het AUC_{inf} van midazolam, omeprazol, en metoprolol respectievelijk 3,8, 2,8, 1,8 maal en de piekconcentraties (C_{max}) 1,8, 1,1 en 1,6 maal. Daarom moeten bij geneesmiddelen die CYP3A4-, CYP2C19- of CYP2D6-substraten zijn waar nodig dosisaanpassingen plaatsvinden, met nauwlettende monitoring van de veiligheid en werkzaamheid.

Effecten op transporteiwitten

In *in-vitro*-studies remt fedratinib glycoproteïne (P-gp), 'breast cancer resistance protein' (BCRP), (MATE)1, MATE2-K, organisch aniontransporterend polypeptide (OATP)1B1, OATP1B3 en (OCT)2. Gelijktijdige toediening van een enkele dosis fedratinib (600 mg) met een enkele dosis digoxine (P-gp substraat: 0,25 mg), rosuvastatine (OATP1B1/1B3 en BCRP substraat: 10 mg), en metformine (OCT2 en MATE1/2-K substraat: 1000 mg) had geen klinisch relevant effect op de AUC_{inf} van digoxine, rosuvastatine, en metformine. De renale klaring van metformine was in aanwezigheid van fedratinib afgenomen met 36%. Het glucose-verlagende farmacodynamische effect van metformine in aanwezigheid van fedratinib lijkt afgenomen, waarbij de glucose AUC_{0-3h} 17% hoger is. Voorzichtigheid is geboden en dosisaanpassingen dienen zo nodig gedaan te worden voor middelen die renaal worden uitgescheiden via OCT2 en MATE1/2-K.

Hematopoëtische groeifactoren

Het gelijktijdige gebruik van hematopoëtische groeifactoren en fedratinib is niet onderzocht. Het is niet bekend of de JAK-remming door fedratinib de werkzaamheid van hematopoëtische groeifactoren vermindert, noch of de hematopoëtische groeifactoren invloed hebben op de werkzaamheid van fedratinib (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten worden geïnstrueerd om niet zwanger te worden tijdens de behandeling met Inrebic en moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Inrebic en gedurende ten minste 1 maand na de laatste dosis.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Inrebic bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3); in deze studies was de blootstelling lager dan de menselijke blootstelling bij de aanbevolen dosis. Op basis van het werkingsmechanisme kan Inrebic

schade aan de foetus veroorzaken. Inrebic behoort tot een klasse van geneesmiddelen, JAK-remmers, waarvan bij zwangere ratten en konijnen is aangetoond dat het embryofetale mortaliteit en teratogeniciteit veroorzaakt bij klinisch relevante blootstelling. Inrebic is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 1 maand na de laatste dosis. Als Inrebic wordt gebruikt tijdens de zwangerschap of als de patiënt zwanger wordt tijdens gebruik van Inrebic, moet de patiënt worden geïnformeerd over het mogelijke gevaar voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of fedratinib/metaboliëten in de moedermelk worden uitgescheiden. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet uitgesloten worden.

Vrouwen mogen geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met Inrebic en gedurende ten minste 1 maand na de laatste dosis Inrebic.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van fedratinib op de vruchtbaarheid bij de mens. Er zijn geen gegevens over de effecten op de vruchtbaarheid bij dieren bij klinisch relevante blootstellingsniveaus (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Inrebic heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die last hebben van duizeligheid na het nemen van Inrebic mogen geen voertuigen besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheidsgegevens zijn samengevoegd voor 486 patiënten (met een dagelijkse dosis van 400 mg) die eerder met ruxolitinib waren behandeld. Deze analyse combineert gegevens uit zes onderzoeken: drie onderzoeken die vóór de goedkeuring zijn uitgevoerd (JAKARTA, JAKARTA2, ARD11936) en drie onderzoeken die na de goedkeuring zijn uitgevoerd (FEDR-MF-001, FEDR-MF-002, FEDR-MF-003).

Primaire of secundaire myelofibrose (JAKARTA, JAKARTA2, ARD11936, FEDR-MF-001, FEDR-MF-002, FEDR-MF-003)

In klinische studies bij patiënten met primaire myelofibrose (MF), myelofibrose na polycythaemia vera (post-PV MF) of myelofibrose na essentiële trombocytemie (post-ET MF), behandeld met Inrebic 400 mg (N = 486), waaronder patiënten die eerder blootgesteld waren aan ruxolitinib (N = 97; JAKARTA2, N = 38; FEDR-MF-001, N = 182; FEDR-MF-002), was de mediane blootstelling 43,9 weken (bereik 0,1 tot 264,0 weken) en was het mediane aantal geïnitieerde cycli (1 cyclus = 28 dagen) 11 cycli (bereik 1 tot 66 cycli).

Bij de 486 patiënten met MF die met een dosis van 400 mg Inrebic werden behandeld in de klinische studies, waren de meest voorkomende niet-hematologische bijwerkingen diarree (55,3%), misselijkheid (49,6%) en braken (32,5%). De meest voorkomende hematologische bijwerkingen waren anemie (51,4%) en trombocytopenie (28,8%) op basis van laboratoriumwaarden (tabel 2). De meest voorkomende ernstige bijwerkingen bij MF-patiënten behandeld met 400 mg waren anemie (2,3%) en neutropenie (0,4%) op basis van gemelde bijwerkingen, niet op basis van laboratoriumwaarden. Bij 20,2% van de patiënten die 400 mg Inrebic kregen werd de behandeling permanent stopgezet als gevolg van een bijwerking ongeacht de oorzaak.

Overzichtstabel van bijwerkingen

Bijwerkingen uit klinische studies gedurende de gehele behandelingsduur (tabel 2) worden vermeld per systeem/orgaanklasse volgens MedDRA. Binnen elk(e) systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen in volgorde van frequentie geplaatst, met de vaakst voorkomende reacties bovenaan. Frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2: Alle bijwerkingen per systeem/orgaanklasse en voorkeursterm

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie alle graden
Infecties en parasitaire aandoeningen	Urineweginfectie	Zeer vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie ^a	Zeer vaak
	Trombocytopenie ^a	Zeer vaak
	Bloeding ^b	Zeer vaak
	Neutropenie	Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Lage thiamine ^d	Zeer vaak
	Verhoogde lipase ^a	Vaak
	Verhoogde amylase ^a	Vaak
	Hyperkalemie	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak
	Duizeligheid	Zeer vaak
	Perifere neuropatie ^c	Vaak
	Wernicke-encefalopathie	Zelden
Oogaandoeningen	Uveïtis	Vaak
Bloedvataandoeningen	Hypertensie	Vaak
Maag- darmstelselaandoeningen	Diarree	Zeer vaak
	Braken	Zeer vaak
	Misselijkheid	Zeer vaak
	Obstipatie	Zeer vaak
	Dyspepsie	Vaak
Lever- en galaandoeningen	Verhoogde alanineaminotransferase ^a	Zeer vaak
	Verhoogde aspartaataminotransferase ^a	Zeer vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Spierspasmen	Zeer vaak
	Botpijn	Vaak
	Pijn in de ledematen	Vaak
Nier- en urinewegaandoeningen	Bloedcreatinine verhoogd ^a	Zeer vaak
	Dysurie	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid/ asthenie	Zeer vaak
Onderzoeken	Gewichtstoename	Vaak

MedDRA = *medical dictionary for regulatory activities* (Medisch woordenboek voor regelgevingsactiviteiten)

SMQ = gestandaardiseerde MedDRA-zoekopdracht (een groep van meerdere MedDRA-voorkeurstermen om een medisch concept te omschrijven).

^a Frequentie is gebaseerd op laboratoriumwaarde.

^b Bloeding van elk type, waaronder GI bloeding, subduraal hematoom, hematoom, kneuzing en bloedneus).

^c Perifere neuropathie (beperkte omvang).

^d Lage thiaminewaarden onder 70 nmol/l, gebaseerd op laboratoriumwaarden uit de FEDR-MF-002-gegevens; zie hieronder voor meer uitleg.

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Wernicke-encefalopathie, lage thiaminewaarden

Uit historische gegevens blijkt dat er een verhoogd risico op Wernicke-encefalopathie (WE) bestaat bij het ontbreken van thiaminesuppletie, met name bij proefpersonen die in het klinische programma voorafgaand aan de goedkeuring werden behandeld met doses van meer dan 400 mg FEDR per dag (zie rubriek 4.9, Overdosering). Uit aanvullende langetermijngegevens die in het kader van het programma na goedkeuring zijn verkregen, blijkt echter dat het risico op WE bij thiaminesuppletie (1/486 (0,2%)) lager is, mits er klinische monitoring en laboratoriumonderzoek naar lage thiaminewaarden plaatsvinden wanneer dit klinisch geïndiceerd is, bij de goedgekeurde dosis van 400 mg.

In een gerandomiseerd, gecontroleerd post-marketingonderzoek (FEDR-MF-002) van fedratinib *versus* de beste beschikbare therapie (BAT) was de incidentie van thiaminespiegels onder de ondergrens van normaal (< 70 nmol/l) 20,9% voor fedratinib *versus* 4,5% voor BAT.

Thiaminespiegels < 30 nmol/l werden niet waargenomen in het onderzoek. De mediane tijd tot de eerste lage thiaminespiegel na het starten van fedratinib was 29,5 dagen. De frequentie van lage thiaminespiegels bij deelnemers die fedratinib ontvingen, was 4,8% bij degenen die thiaminesuppletie 100 mg oraal per dag ontvingen *versus* 23,9% bij degenen die geen thiaminesuppletie ontvingen (zie rubriek 4.2 en 4.4 voor informatie over monitoring en behandeling).

Gastro-intestinale toxiciteit

Misselijkheid, braken en diarree behoren tot de meest voorkomende bijwerkingen bij patiënten die met Inrebic behandeld worden. Bij patiënten met MF behandeld met 400 mg Inrebic trad diarree op bij 55,3% van de patiënten, misselijkheid bij 49,6% van de patiënten en braken bij 32,5% van de patiënten. Diarree, misselijkheid en braken van graad 3/4 traden op bij respectievelijk 3,3%, 1% en 1% van de patiënten. De mediane tijd tot het begin van elke graad van misselijkheid, braken en diarree bedroeg respectievelijk 8,0; 8,5 en 8,0 dagen, waarbij respectievelijk 27,6%, 17,9% en 32,1% van de gevallen binnen 2 weken na het begin van de behandeling optrad. Dosisonderbrekingen en -verlagingen als gevolg van misselijkheid werden gemeld bij respectievelijk 3,5% en 3,5% van de patiënten. Dosisonderbrekingen en -verlagingen als gevolg van braken werden gemeld bij respectievelijk 3,7% en 1,4% van de patiënten. Dosisonderbrekingen en -verlagingen als gevolg van diarree werden gemeld bij respectievelijk 4,9% en 2,3% van de patiënten. Het definitief staken van 400 mg Inrebic als gevolg van misselijkheid, diarree en braken trad op bij respectievelijk 1,0%, 1,2% en 0,4% van de patiënten (zie rubrieken 4.2 en 4.4 voor informatie over monitoring en behandeling).

Anemie

Bij patiënten met primaire of secundaire myelofibrose, behandeld met 400 mg Inrebic, ontwikkelde 40,3% van de patiënten anemie van graad 3/4. De mediane tijd tot het ontstaan van anemie van graad 3 bedroeg ongeveer 43 dagen, waarbij 27,4% van de gevallen binnen 3 maanden na het begin van de behandeling optrad. Bij 1,2% van de patiënten was het nodig om permanent met de 400 mg Inrebic te stoppen als gevolg van anemie. Bij een langere behandelingsduur in het FEDR-MF-002-onderzoek kreeg 73% van de met Inrebic behandelde patiënten (inclusief degenen die vóór aanvang van de behandeling met Inrebic transfusies hadden ondergaan) transfusies met rode bloedcellen (met een mediaan aantal transfusies van 1,3 eenheden per 28 dagen (K1, K3: 0,451; 3,11)) en bij 0,7% van de patiënten werd de behandeling met 400 mg Inrebic definitief gestaakt vanwege anemie (zie rubrieken 4.2 en 4.4 voor informatie over de monitoring en behandeling).

Trombocytopenie/bloeding

Bij patiënten met primaire of secundaire myelofibrose behandeld met 400 mg Inrebic ontwikkelde respectievelijk 13,8% van de patiënten trombocytopenie van graad 3 (10,1%) of 4 (3,7%). De mediane tijd tot het ontstaan van trombocytopenie van graad 3/4 bedroeg ongeveer 30 dagen, waarbij 10,1%

van de gevallen binnen 3 maanden na het begin van de behandeling optrad. Het definitief staken van de behandeling als gevolg van trombocytopenie trad op bij 2,7% van de patiënten. Gedurende de gehele behandelingsperiode werd bij 29,2% een bloeding van elk type waargenomen en bij 6,2% een voorval van Graad 3/4 van elk type. In klinische onderzoeken na goedkeuring, waarbij 248 patiënten betrokken waren, werd bij 28,2% een bloeding van elk type waargenomen; bij 7,7% betrof het een bloeding van Graad 3/4. (zie rubrieken 4.2 en 4.4 voor informatie over monitoring en behandeling).

Neutropenie

Neutropenie van graad 3/4 trad op bij 4,5% van de patiënten en onderbreking van de dosis als gevolg van neutropenie werd gemeld bij 1,0% van de patiënten (zie rubrieken 4.2 en 4.4 voor informatie over monitoring en behandeling).

Levertoxiciteit

Verhoging van ALAT en ASAT (alle graden) trad op bij respectievelijk 8,0% en 5,6%, met graad 3/4 bij respectievelijk 3,1% en 1,2%, van de patiënten die met 400 mg Inrebic behandeld werden. De mediane tijd tot het begin van de transaminaseverhoging van om het even welke graad voor ALAT en ASAT bedroeg ongeveer 57 dagen (zie rubrieken 4.2 en 4.4 voor informatie over monitoring en behandeling).

Verhoogd amylase/lipase

Verhoging van amylase en/of lipase (alle graden) trad op bij respectievelijk 2,5% en 5,1%, met graad 3/4 bij respectievelijk 0,8% en 2,7%, van de patiënten met MF die met Inrebic behandeld werden. De mediane tijd tot het ontstaan van amylase- of lipaseverhoging ongeacht de graad bedroeg respectievelijk 43 en 85 dagen. Het definitief staken van de behandeling als gevolg van verhoogde amylase en/of lipase gebeurde bij respectievelijk 0,2% en 0,6% van de patiënten die 400 mg Inrebic kregen (zie rubrieken 4.2 en 4.4 voor informatie over monitoring en behandeling).

Verhoogd creatinine

Verhoogd creatinine (alle graden) trad op bij 8,0% van de patiënten met MF die 400 mg Inrebic namen met verhogingen van graad 3/4 waargenomen bij 0,4% van de patiënten. De mediane tijd tot het optreden van creatininestijging van ongeacht welke graad bedroeg ongeveer 15 dagen. Dosisonderbrekingen en -verlagingen als gevolg van verhoogde creatinine werden gemeld bij respectievelijk 1,4% en 1,0% van de patiënten. Het definitief staken van de behandeling als gevolg van verhoogde creatinine trad op bij 0,6% van de patiënten die met 400 mg Inrebic behandeld werden (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Uveïtis

Uveïtis trad op bij 4,4% van de aan Inrebic blootgestelde patiënten in de gepoolde gegevens van drie klinische onderzoeken na goedkeuring [FREEDOM (enkele behandelingsgroep): 0 van de 38 patiënten (0%); FREEDOM2 (gecontroleerd): 5 van de 182 patiënten (3%) in de Inrebic-groep, 0 van de 67 patiënten (0%) in de controlegroep; FEDR-MF-003 (enkele behandelingsgroep): 6 van de 31 patiënten (19%)]. Opgemerkt moet worden dat het FEDR-MF-003-onderzoek uitsluitend werd uitgevoerd bij Japanse patiënten. In totaal stopten drie (27%) van de 11 betrokken patiënten vanwege uveïtis.

Van de patiënten met uveïtis ervoeren de meesten (55%) meer dan één voorval met graad 1/2 in 60% van de voorvallen en graad 3/4 in 40%. Bij 75% van de voorvallen waren lokale steroïden voldoende voor behandeling, bij 25% waren systemische steroïden nodig.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

De ervaring met overdosering van Inrebic is beperkt. Tijdens klinische studies met Inrebic bij patiënten met myelofibrose werden doses verhoogd tot maximaal 600 mg per dag, met 1 onopzettelijke overdosering van 800 mg. Bij doses boven 400 mg traden gastro-intestinale toxiciteit, vermoeidheid en duizeligheid evenals anemie en trombocytopenie doorgaans vaker op. In samengevoegde gegevens uit klinische studies werd encefalopathie, waaronder Wernicke-encefalopathie, in verband gebracht met doses van 500 mg. Bij een overdosis mag er verder geen Inrebic worden toegediend; de patiënt moet klinisch worden gemonitord en ondersteunende maatregelen moeten worden genomen zoals klinisch geïndiceerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01EJ02

Werkingsmechanisme

Fedratinib is een kinaseremmer met werking tegen wild-type en mutationeel geactiveerde met Janus-geassocieerde kinase 2 (JAK2) en FMS-achtige tyrosinekinase 3 (FLT3). Fedratinib is een JAK2-selectieve remmer met grotere remmende werking voor JAK2 dan de verwanten JAK1, JAK3 en TYK2. Door fedratinib verminderde JAK2-gemedieerde fosforylering van de 'signal transducer and activator of transcription 3/5'-eiwitten (STAT3/5-eiwitten) remde maligne celproliferatie *in vitro* en *in vivo*.

Farmacodynamische effecten

Fedratinib remt fosforylering van cytokine-geïnduceerde STAT3 in het bloed van patiënten met myelofibrose. Toediening van een enkele dosis van 300, 400 of 500 mg fedratinib leidde tot maximale remming van STAT3-fosforylering ongeveer 2 uur na de toediening, waarbij de waarden na 24 uur weer nabij de baseline lagen. Soortgelijke niveaus van remming zijn behaald bij steady-state farmacokinetiek bij cyclus 1 dag 15, na toediening van 300, 400 of 500 mg fedratinib per dag.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Drie belangrijke klinische studies (JAKARTA en JAKARTA2 en FEDR-MF-002) werden uitgevoerd bij patiënten met myelofibrose. JAKARTA was een gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase 3-studie bij patiënten die niet eerder met JAK-remmers behandeld waren. JAKARTA2 was een studie met één groep bij patiënten die met ruxolitinib zijn behandeld.

JAKARTA: Patiënten met myelofibrose die niet eerder met JAK-remmers behandeld zijn

JAKARTA was een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde fase 3-studie bij patiënten met intermediair-2- of hoog-risico-MF, myelofibrose na polycythaemia vera of myelofibrose na essentiële trombocytemie met splenomegalie en aantal bloedplaatjes $\geq 50 \times 10^9/l$. Een totaal van 289 patiënten werd gerandomiseerd naar Inrebic 500 mg ($n = 97$), 400 mg ($n = 96$) of placebo ($n = 96$) eenmaal daags gedurende ten minste 24 weken (6 x 28-daagse cycli). Placebopatiënten konden na 24 weken worden overgeplaatst naar de actieve behandeling. De dosis van 400 mg leek beter te worden verdragen dan de dosis van 500 mg, waarbij minder patiënten in de 400 mg-groep melding maakten van bijwerkingen van graad 3 of 4 door de behandeling, bijwerkingen door de behandeling die leiden tot dosisverlaging of onderbreking van de dosis en bijwerkingen door de behandeling die leiden tot permanente stopzetting van de behandeling. Van de patiënten was 59% man en de mediane leeftijd bedroeg 65 jaar (bereik 27 tot 86 jaar), met 40% van de patiënten tussen de 65 en 74 jaar oud en 11% van de patiënten ten minste 75 jaar oud. Van de patiënten had 64% primaire MF, 26% had MF na polycythaemia vera en 10% had MF na essentiële trombocytemie. Van de

patiënten had 52% intermediair-2-risico en 48% had een ziekte met hoog risico. De mediane hemoglobinewaarde bij de baseline bedroeg 10,2 g/dl (bereik 4,5 tot 17,4 g/dl). Het mediane aantal bloedplaatjes bedroeg $213,5 \times 10^9/l$ (bereik 23,0 tot $1155,0 \times 10^9/l$); 16,3% van de patiënten had een aantal bloedplaatjes $< 100 \times 10^9/l$ en 83,7% van de patiënten had een aantal bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/l$. Patiënten hadden een mediane palpabele miltlengte van 15 cm (bereik 4 tot 40 cm) bij baseline en een mediaan miltvolume zoals gemeten door beeldvorming met magnetische resonantie (MRI) of computertomografie (CT) van 2568,0 ml (bereik van 316 tot 8244 ml) bij de baseline. (Het mediane normale miltvolume bedraagt ongeveer 215 ml).

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was het aantal patiënten dat $\geq 35\%$ reductie vanaf de baseline in miltvolume in week 24 (einde van cyclus 6) bereikte zoals 4 weken later gemeten door middel van MRI of met CT bevestigd.

Het belangrijkste secundaire eindpunt was het aantal patiënten met $\geq 50\%$ vermindering in totale symptomenscore (TSS) vanaf de baseline tot het einde van cyclus 6 zoals gemeten door het dagboek van het aangepaste *Myelofibrosis Symptoms Assessment Form* (MFSAF) v2.0.

Analyses van afname van het miltvolume worden weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Percentage patiënten dat een afname van het miltvolume bereikt vanaf de baseline tot het einde van cyclus 6 in de fase 3-studie, JAKARTA (ITT-populatie; intent-to-treat)

Miltvolume en miltgrootte aan het einde van cyclus 6	Inrebic 400 mg n = 96 n (%)	Placebo n = 96 n (%)
Miltvolume		
Aantal (%) patiënten met afname van het miltvolume met 35% of meer aan het einde van cyclus 6	45 (46,9)	1 (1,0)
95%-betrouwbaarheidsinterval	(36,9 - 56,9)	(0,0 - 3,1)
p-waarde	p < 0,0001	
Aantal (%) patiënten met afname van het miltvolume met 35% of meer aan het einde van cyclus 6 (met een controlescan 4 weken later)	35 (36,5)	1 (1,0)
95%-betrouwbaarheidsinterval	(26,8 - 46,1)	(0,0 - 3,1)
p-waarde	p < 0,0001	

Een groter deel van de patiënten in de Inrebic 400 mg-groep bereikte $\geq 35\%$ afname van het miltvolume vanaf de baseline, ongeacht de aanwezigheid of afwezigheid van de JAK^{V617F}-mutatie.

Op basis van Kaplan-Meier-schattingen bedroeg de mediane duur van de miltrespons 18,2 maanden voor de groep met Inrebic 400 mg.

De aangepaste MFSAF bestond uit 6 belangrijke MF-geassocieerde symptomen: nachtelijk zweten, jeuk, buikklachten, snel verzadigd zijn, pijn onder de ribben aan de linkerkant en bot- of spierpijn. De symptomen werden gemeten op een schaal van 0 (afwezig) tot 10 (ergst voorstelbaar).

Het percentage patiënten (95%-betrouwbaarheidsinterval) met $\geq 50\%$ vermindering van TSS aan het einde van cyclus 6 bedroeg 40,4% (36/89, 95%-BI: 30,3%, 50,6%) in de groep met Inrebic 400 mg en 8,6% (7/81, 95%-BI: 2,5%, 14,8%) in de placebogroep.

JAKARTA2: Patiënten met myelofibroze die met ruxolitinib zijn behandeld

JAKARTA2 was een multicentrische open-labelstudie met één groep bij patiënten die eerder werden blootgesteld aan ruxolitinib met een diagnose van intermediair-1-MF met symptomen, intermediair-2-

MF of primaire MF met hoog risico, myelofibrose na polycythaemia vera of myelofibrose na essentiële trombocytomie met splenomegalie en aantal bloedplaatjes $\geq 50 \times 10^9/l$. Er werden in totaal 97 patiënten die sterk werden voorbehandeld (79% van de patiënten had ≥ 2 eerdere behandelingen en 13% had ≥ 4 eerdere behandelingen gekregen), ingeschreven en zij begonnen de behandeling met Inrebic 400 mg eenmaal daags, met oplopende dosis tot 600 mg toegestaan. Van de patiënten was 55% man en de mediane leeftijd bedroeg 65 jaar (bereik 38 tot 83 jaar), met 46% van de patiënten tussen 65 en 74 jaar oud en 17% van de patiënten ten minste 75 jaar oud. Van de patiënten had 55% primaire MF, 26% had MF na polycythaemia vera en 19% had MF na essentiële trombocytomie. Van de patiënten had 16% intermediair-1-MF met symptomen, 49% had intermediair-2-MF en 35% had ziekte met hoog risico. De mediane hemoglobinetelling bij de baseline bedroeg 9,8 g/dl (bereik 6,8 tot 15,3 g/dl). Het mediane aantal bloedplaatjes bedroeg $147,0 \times 10^9/l$ (bereik $48,0$ tot $929,0 \times 10^9/l$) bij de baseline; 34,0% van de patiënten had een aantal bloedplaatjes $< 100 \times 10^9/l$ en 66,0% van de patiënten had een aantal bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/l$. Patiënten hadden een mediane palpabele miltlengte van 18 cm (bereik 5 tot 36 cm) bij de baseline en een mediaan miltvolume zoals gemeten door beeldvorming met magnetische resonantie (MRI) of computertomografie (CT) van 2893,5 ml (bereik van 737 tot 7815 ml) bij de baseline.

De mediane duur van eerdere blootstelling aan ruxolitinib bedroeg 10,7 maanden (bereik 0,1 tot 62,4 maanden). 71% van de patiënten had een dosis van 30 mg of 40 mg ruxolitinib per dag gekregen vóór opname in de studie.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was het aantal patiënten dat vanaf de baseline $\geq 35\%$ afname in miltvolume bereikte tot het einde van cyclus 6, gemeten door MRI of CT.

Voor het primaire eindpunt bedroeg het percentage patiënten (95%-betrouwbaarheidsinterval) dat $\geq 35\%$ afname in miltvolume had volgens MRI of CT met een dosis van 400 mg aan het einde van cyclus 6 22,7% (22/97, 95%-BI: 14,8%, 32,3%).

FEDR-MF-002

MF-002 was een open-label, gerandomiseerd fase 3-onderzoek in meerdere centra waarin fedratinib werd vergeleken met de best beschikbare behandeling bij proefpersonen met MF met een DIPSS-risico van ‘intermediair’ of ‘hoog’, MF na PV of MF na ET, die allen eerder met ruxolitinib waren behandeld. Het primaire doel van het onderzoek was het meten van het percentage proefpersonen dat een afname van ten minste 35% in SVR35 bereikte, zoals vastgesteld door middel van MRI of CT op EOC6. De belangrijkste secundaire eindpunten waren het responspercentage op symptomen ($\geq 50\%$ afname van de TSS op EOC6) en het responspercentage op het miltvolume ($\geq 25\%$ SVR op EOC6).

In totaal werden 201 proefpersonen willekeurig ingedeeld: 134 in de FEDR-groep en 67 in de BAT-groep. Van de proefpersonen die waren ingedeeld in de BAT-groep, zijn er 48 na afloop van cyclus 6 overgestapt naar de FEDR-groep.

Het percentage patiënten met een SVR van ten minste 35% op EOC6 bedroeg 35,8% in de FEDR-groep en 6,0% in de BAT-groep. Voor beide belangrijke secundaire eindpunten (een afname van $\geq 50\%$ in de TSS op EOC6 en een SVR van $\geq 25\%$ op EOC6) bleek FEDR statistisch significant superieur te zijn ten opzichte van BAT (respectievelijk 34,1% versus 11,69% en 47% versus 13,4%).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Inrebic in alle subgroepen van pediatrische patiënten met myelofibrose (MF) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Fedratinib bij 300 mg tot 500 mg eenmaal daags (0,75 tot 1,25 maal de aanbevolen dosis van 400 mg) resulteert in een dosisproportionele toename van geometrisch gemiddelde $C_{\max}$ van fedratinib en het oppervlak onder de plasmaconcentratie-tijdcurve over het doseringsinterval (AUC_{τ}). De gemiddelde steady-state concentraties worden bereikt binnen 15 dagen na dagelijkse dosering. De gemiddelde accumulatieverhoudingen zijn vergelijkbaar bij volwassen patiënten met primaire MF, MF na PV of MF na ET, uiteenlopend van 3 tot 4 maal.

Bij de dosis van 400 mg eenmaal daags is de geometrisch gemiddelde (variatiecoëfficiënt, %CV) $C_{\max,ss}$ van fedratinib 1804 ng/ml (49%) en is $AUC_{\tau,ss}$ 26870 ng.u/ml (43%) bij patiënten met myelofibrose.

Na orale toediening van 400 mg eenmaal daags wordt fedratinib snel geabsorbeerd en wordt de steady-state van $C_{\max}$ bereikt in 3 uur (bereik: 2 tot 4 uur). Op basis van een massabalansstudie bij mensen is de orale absorptie van fedratinib naar schatting ongeveer 63-77%.

Een vet- en caloriearme maaltijd (totaal 162 calorieën: 6% uit vet, 78% uit koolhydraten en 16% uit eiwitten) of een vet- en calorierijke maaltijd (totaal 815 calorieën: 52% uit vet, 33% uit koolhydraten en 15% uit het eiwitten) verhoogde AUC_{inf} tot 24% en $C_{\max}$ met maximaal 14% na een enkele dosis van 500 mg fedratinib. Er werd geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van fedratinib waargenomen met voedsel dus fedratinib kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Toediening met een vetrijke maaltijd kan de incidentie van misselijkheid en braken verminderen; daarom wordt aanbevolen fedratinib met voedsel in te nemen.

Distributie

Het gemiddelde schijnbare distributievolume van fedratinib bij steady state is 1770 l bij patiënten met myelofibrose bij een dosis van 400 mg eenmaal daags, wat wijst op een uitgebreide weefseldistributie. De eiwitbinding van fedratinib in menselijk plasma is ongeveer 95%, voornamelijk gebonden aan α_1 -zuur-glycoproteïne.

Biotransformatie

Fedratinib wordt *in vitro* door meerdere CYP's gemetaboliseerd met de belangrijkste bijdrage van CYP3A4 en met een kleinere bijdrage van CYP2C19 en flavine-bevattende mono-oxygenasen (FMO).

Fedratinib was de overheersende entiteit (ongeveer 80% van de plasmaradioactiviteit) in systemische circulatie na orale toediening van radioactief gelabeld fedratinib. Geen van de metabolieten draagt tot meer dan 10% bij van de totale moederstofgerelateerde blootstelling in plasma.

Eliminatie

Na een éénmalige orale dosis van radioactief gelabeld fedratinib geschiedde de eliminatie voornamelijk door het metabolisme, waarbij ongeveer 77% van de radioactiviteit werd uitgescheiden in de feces en slechts ongeveer 5% in de urine. Onveranderde moederstof was het belangrijkste bestanddeel *in excreta* en bedroeg gemiddeld respectievelijk ongeveer 23% en 3% van de dosis in feces en urine.

De farmacokinetiek van fedratinib wordt gekenmerkt door een bifasische dispositie met een effectieve halfwaardetijd van 41 uur, een terminale halfwaardetijd van ongeveer 114 uur en schijnbare klaring (CL/F) (%CV) van 13 l/u (51%) bij patiënten met myelofibrose.

Speciale patiëntengroepen

Leeftijd, lichaamsgewicht, geslacht en ras

In een farmacokinetische populatieanalyse van de cumulatieve gegevens van 452 patiënten werd geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van fedratinib waargenomen met betrekking tot leeftijd (analyse van 170 patiënten in de leeftijd 65-74 jaar, 54 in de leeftijd 75-84 jaar en 4 in de leeftijd 85+ jaar), lichaamsgewicht (40 tot 135 kg), geslacht (analyse van 249 mannen en 203 vrouwen) en ras (analyse van 399 blank, 7 zwart, 44 Aziatisch en 2 overige).

Nierfunctiestoornis

Na één dosis van 300 mg fedratinib verhoogde de AUC_{inf} van fedratinib 1,5 maal bij proefpersonen met een matige nierfunctiestoornis ($CrCl$ 30 ml/min tot 59 ml/min volgens C-G) en 1,9 maal bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis ($CrCl$ 15 ml/min tot 29 ml/min volgens C-G), vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie ($CrCl \geq 90$ ml/min volgens C-G).

In een farmacokinetische populatieanalyse van de cumulatieve gegevens van 452 patiënten werd geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van fedratinib waargenomen met betrekking tot een lichte nierfunctiestoornis (gedefinieerd als $60 \leq CrCl < 90$ ml/min).

Leverfunctiestoornis

De veiligheid en farmacokinetiek van een enkele orale dosis fedratinib zijn geëvalueerd in patiënten met een normale leverfunctie en met een lichte tot matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A, B) bij 300 mg en in patiënten met een normale leverfunctie en een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) bij 200 mg. Er is geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van fedratinib waargenomen bij patiënten met een lichte, matige en ernstige leverfunctiestoornis vergeleken met patiënten met een normale leverfunctie (zie rubriek 4.2).

In een farmacokinetische populatieanalyse van de cumulatieve gegevens van 452 patiënten werd geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van fedratinib waargenomen met betrekking tot een lichte (gedefinieerd als totaalbilirubine $\leq$ ULN en ASAT $>$ ULN of totaalbilirubine 1 tot 1,5 maal ULN en eventuele ASAT-stijging; $n = 115$) of matige (gedefinieerd als totaalbilirubine $>$ 1,5 tot 3 keer ULN en eventuele ASAT; $n = 17$) leverfunctiestoornis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Fedratinib is geëvalueerd op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, onderzoek naar genotoxiciteit en reproductietoxiciteit en onderzoek naar carcinogeniteit. Fedratinib was niet genotoxisch en niet carcinogeen in het 6 maanden Tg.rasH2 transgene muizenmodel. Preklinische studies hebben aangetoond dat fedratinib bij klinisch relevante doses het thiaminetransport in het maag-darmkanaal en de hersenen niet remt (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

In toxiciteitsonderzoeken bij herhaalde dosering van maximaal 9 maanden waren de belangrijkste toxiciteiten, waargenomen bij muizen, ratten en honden: beenmerghypoplasie; galweghypertrofie, necrose en proliferatie; lymfoïde atrofie/depletie; renale tubulaire degeneratie/necrose; ontsteking van het maag-darmkanaal; degeneratie/necrose van skeletspieren en hartspier; histiocytische infiltratie van de long; en tekenen van immunosuppressie, waaronder longontsteking en/of abscessen. De hoogste plasmablootstellingen die bereikt werden in de toxiciteitsonderzoeken met herhaalde dosering vertoonden een verband met significante toxiciteit, inclusief overlijden en lagen onder de verdragen plasmablootstelling bij patiënten met de hoogste aanbevolen dosis van 400 mg, wat erop wijst dat mensen minder gevoelig voor de toxiciteiten van fedratinib zijn dan preklinische soorten. Bij de in de toxicologische studies gebruikte soorten werden geen klinisch relevante blootstellingen bereikt, dus deze studies hebben beperkte waarde voor wat betreft het genereren van klinisch relevante veiligheidsgegevens over fedratinib.

Vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling

Fedratinib had geen effect op de parameters van de oestruscyclus, de paringsprestaties, de vruchtbaarheid, de zwangerschap of de reproductieve parameters bij mannelijke of vrouwelijke ratten. De blootstelling (AUC) was ongeveer 0,10 tot 0,13 maal de klinische blootstelling bij de aanbevolen dosis van 400 mg eenmaal daags. In een toxiciteitsonderzoek met herhaalde dosering veroorzaakte fedratinib bij blootstellingen ongeveer equivalent aan de klinische blootstelling van mensen aspermie, oligospermie en seminifereuze tubuli-degeneratie bij mannelijke honden (zie rubriek 4.6).

Embryonaal-foetale ontwikkeling

Fedratinib toegediend aan zwangere ratten tijdens organogenese (drachtdagen 6 tot 17) werd in verband gebracht met embryonale en foetale bijwerkingen zoals verlies na innesteling, lager foetaal lichaamsgewicht en skeletvariaties. Deze effecten deden zich voor bij ratten bij ongeveer 0,1 maal de klinische blootstelling aan de aanbevolen menselijke dagelijkse dosis van 400 mg/dag. Bij konijnen produceerde fedratinib bij het hoogste geteste dosisniveau (blootstelling ongeveer 0,08 maal de klinische blootstelling bij de aanbevolen menselijke dagelijkse dosis) geen ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud

Verkiezelde microkristallijne cellulose (bevat microkristallijne cellulose [E460] en watervrij colloïdaal silicium [E551]).

Natriumstearylumaraat

Capsulehuls

Gelatine (E441)

Titaandioxide (E171)

Rood ijzeroxide (E172)

Drukinkt

Schellak (E904)

Titaandioxide (E171)

Propyleenglycol (E1520)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De fles stevig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) met kindveilige polypropyleen dop en hitte-geïnduceerde verzegeling.

Elke fles bevat 120 harde capsules en is verpakt in een kartonnen doos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient te worden teruggebracht naar de apotheker voor veilige afvoer overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1514/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 februari 2021
Datum van laatste verlenging: 18 december 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN VEREISTEN DIE DOOR
DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING
MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte van partij

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen 12 -.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

INREBIC 100 mg harde capsules
fedratinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat fedratinibdihydrochloridemonohydraat, equivalent aan 100 mg fedratinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

120 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

QR-code toe te voegen
www.inrebic-eu-pil.com

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1514/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

INREBIC

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

INREBIC 100 mg harde capsules
fedratinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat fedratinibdihydrochloridemonohydraat, equivalent aan 100 mg fedratinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

120 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/20/1514/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Inrebic 100 mg harde capsules fedratinib

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Inrebic en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Inrebic en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Inrebic?

Inrebic bevat de werkzame stof fedratinib. Het behoort tot een groep geneesmiddelen die proteïnekinaseremmers worden genoemd.

Waarvoor Inrebic wordt gebruikt?

Inrebic wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met een vergrote milt of met klachten die verband houden met myelofibrose, een zeldzame vorm van bloedkanker.

Hoe werkt Inrebic?

Een vergrote milt is een van de kenmerken van myelofibrose. Myelofibrose is een aandoening van het beenmerg waarbij het beenmerg wordt vervangen door littekenweefsel. Het abnormale beenmerg kan niet meer voldoende normale bloedcellen produceren, met als gevolg dat de milt aanzienlijk groter wordt. Door het blokkeren van de werking van bepaalde enzymen (Janus-geassocieerde kinasen geheten) kan Inrebic de grootte van de milt verkleinen bij patiënten met myelofibrose en klachten zoals koorts, nachtelijk zweten, botpijn en gewichtsverlies bij patiënten met myelofibrose verlichten.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent zwanger of denkt dat u zwanger zou kunnen zijn.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u deze capsules gaat gebruiken en tijdens de behandeling als u een van de volgende klachten of verschijnselen heeft:

Aandoening die de hersenen aantast, encefalopathie genaamd, waaronder Wernicke-encefalopathie

- Verwarring, geheugenverlies of denkproblemen; evenwichtsverlies of loopproblemen.
 - Oogproblemen zoals willekeurige oogbewegingen, dubbel zien, wazig zien en verlies van gezichtsvermogen.
- Dit kunnen tekenen zijn van een aandoening, encefalopathie genaamd, waaronder Wernicke-encefalopathie, die kan leiden tot de dood.
- Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een van deze klachten of verschijnselen krijgt.

Overleg tijdens uw behandeling met uw arts of apotheker

- als u zich zeer moe voelt, kortademig bent, een bleke huid heeft of een snelle hartslag – dit kunnen tekenen zijn van een laag aantal rode bloedcellen;
- bij ongebruikelijke bloeding of blauwe plekken onder de huid, langer dan normaal bloeden nadat uw bloed is afgenomen of bloeding van uw tandvlees – dit kunnen tekenen zijn van een laag aantal bloedplaatjes;
- bij frequent optredende of terugkerende infecties, wat een teken kan zijn van een laag aantal witte bloedcellen;
- bij misselijkheid, overgeven of diarree;
- als u nierproblemen heeft of ooit heeft gehad;
- als u leverproblemen heeft of ooit heeft gehad;
- als u problemen met uw alvleesklier heeft of ooit heeft gehad.
- als u oogproblemen heeft – in het bijzonder een oogontsteking die uveïtis wordt genoemd.

De volgende bijwerkingen zijn opgetreden bij een ander, vergelijkbaar geneesmiddel dat voor de behandeling van reumatoïde artritis wordt gebruikt: hartproblemen, bloedpropjes en kanker. Neem vóór of tijdens de behandeling contact op met uw arts of apotheker als u:

- ouder dan 65 jaar bent. Patiënten van 65 jaar en ouder kunnen een grotere kans hebben om problemen te krijgen met hun hart, waaronder een hartaanval en bepaalde soorten kanker;
- problemen met uw hart heeft of heeft gehad;
- kanker heeft of heeft gehad;
- als u rookt of heeft gerookt;
- eerder een bloedpropje heeft gehad in een bloedvat van een been (diep veneuze trombose) of van uw longen (longembolie);
- plotseling kortademig wordt of moeite heeft met ademen, als u last heeft van pijn op de borst of pijn in de bovenrug, zwelling van een arm of been, pijn of gevoeligheid in een been, of roodheid of verkleuring van een been of arm. Dit kunnen tekenen zijn van een bloedpropje in een bloedvat.
- nieuwe uitgroeisels op de huid of veranderingen in bestaande uitgroeisels opmerkt. Uw arts kan u aanraden om regelmatig een huidonderzoek te laten uitvoeren terwijl u behandeld wordt met Inrebic.

Uw arts zal met u bespreken of Inrebic voor u geschikt is.

Bloedtests

Voor en tijdens de behandeling krijgt u een bloedonderzoek om de waarden van de bloedcellen (rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes) en de werking van uw lever en alvleesklier te controleren.

Vóór de behandeling ondergaat u een bloedtest om uw vitamine B1-spiegel te controleren. Uw arts zal u ook vertellen om een dagelijkse dosis van 100 mg vitamine B1-supplement in te nemen tijdens de behandeling. Uw arts kan ook om extra bloedtests vragen om uw vitamine B1-spiegel tijdens de behandeling te controleren.

Mogelijk zal uw arts uw dosis aanpassen of de behandeling stopzetten op basis van de resultaten van de bloedtests.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Inrebic mag niet worden gebruikt bij kinderen of jongeren tot 18 jaar, omdat dit geneesmiddel niet is onderzocht in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Inrebic nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Het is belangrijk dat u het meldt, omdat Inrebic invloed kan hebben op de manier waarop sommige andere geneesmiddelen werken. Sommige andere geneesmiddelen kunnen ook invloed hebben op de manier waarop Inrebic werkt.

De volgende geneesmiddelen kunnen het risico op bijwerkingen met Inrebic verhogen:

- ketoconazol, fluconazol (gebruikt bij de behandeling van schimmelinfecties);
- fluvoxamine (gebruikt bij de behandeling van depressie);
- ritonavir (gebruikt voor de behandeling van hiv-infecties/AIDS).

De volgende geneesmiddelen kunnen de effectiviteit van Inrebic verminderen:

- rifampicine (gebruikt om tuberculose (TBC) en sommige andere infecties te behandelen);
- fenytoïne (gebruikt voor de behandeling van epilepsie en om stuipen of convulsies onder controle te houden);
- efavirenz (gebruikt voor de behandeling van hiv-infecties/AIDS).

Inrebic kan invloed hebben op andere geneesmiddelen:

- midazolam (gebruikt om u te helpen slapen of angsten te verlichten);
- omeprazol (gebruikt voor de behandeling van maagproblemen);
- metoprolol (gebruikt voor de behandeling van angina of hoge bloeddruk);
- metformine (gebruikt om de bloedsuikerspiegel te verlagen);
- ook simvastatine, S-mefenytoïne en dextromethorfan.

Uw arts beslist of de dosis moet worden gewijzigd.

Vertel het uw arts ook als u onlangs een operatie heeft gehad of als u een operatie of ingreep moet ondergaan, want Inrebic kan een wisselwerking hebben met bepaalde kalmerende middelen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Gebruik Inrebic niet tijdens de zwangerschap. Als u zwanger kunt worden, moet u doeltreffende anticonceptie gebruiken terwijl u deze capsules neemt en vermijden om zwanger te worden gedurende ten minste één maand na de laatste dosis.

Geef geen borstvoeding terwijl u Inrebic neemt en gedurende ten minste één maand na de laatste dosis, want het is niet bekend of dit geneesmiddel in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Als u zich duizelig voelt, mag u geen voertuigen besturen of machines bedienen totdat deze bijwerkingen verdwenen zijn.

Inrebic bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Neem dit geneesmiddel altijd precies in zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is 400 mg (vier capsules van 100 mg) eenmaal daags via de mond (oraal) in te nemen.

U ondergaat bloedtests vóór en tijdens het gebruik van dit geneesmiddel om uw vooruitgang te controleren. Uw arts zal u ook vertellen om een dagelijkse dosis van 100 mg vitamine B1-supplement in te nemen tijdens de behandeling (zie rubriek 2 'Bloedtests').

Als u bepaalde bijwerkingen krijgt tijdens het gebruik van Inrebic (zie rubriek 4), kan uw arts uw dosis verlagen of de behandeling onderbreken of stopzetten.

Hoe moet u deze capsules innemen?

- Slik de capsules in hun geheel in, bij voorkeur met water.
- Open of breek de capsules niet en kauw er niet op.
- De capsules kunnen worden ingenomen met of zonder voedsel, maar het is aan te raden om ze met voedsel in te nemen om misselijkheid of overgeven (braken) te voorkomen.

U moet Inrebic blijven gebruiken zolang uw arts zegt. Dit is een langdurige behandeling.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u per ongeluk te veel Inrebic-capsules heeft ingenomen of een hogere dosis dan voorgeschreven, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een dosis overslaat of braakt na het innemen van een capsule, sla de gemiste dosis dan over en neem uw volgende geplande dosis op het gebruikelijke tijdstip de volgende dag. Neem geen dubbele dosis om een vergeten of uitgebrakte capsule in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het innemen van Inrebic, behalve wanneer uw arts u zegt dat u moet stoppen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de volgende klachten ervaart die een teken zouden kunnen zijn van een ernstige aandoening die de hersenen aantast, encefalopathie genaamd (waaronder Wernicke-encefalopathie):

- verwarring, geheugenverlies en denkproblemen
- evenwichtsverlies en loopproblemen
- oogproblemen zoals dubbel zien, wazig zien en verlies van gezichtsvermogen of willekeurige oogbewegingen

Krijgt u last van andere bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Deze kunnen bestaan uit:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Een laag aantal rode bloedcellen, wat kan leiden tot vermoeidheid, kortademigheid, een bleke huid of een snelle hartslag (*anemie*).

- Lage thiaminewaarden in het bloed (*vitamine B1*).
- Vermindering van het aantal bloedplaatjes waardoor u sneller bloedt of blauwe plekken krijgt (*trombocytopenie*).
- Misselijkheid of overgeven (*braken*).
- Diarree
- Verstopping (obstipatie)
- Bloeding
- Urineweginfectie
- Hoofdpijn
- Spierspasmen
- Vermoeidheid of zwakte (*asthenie*).
- Veranderingen in de resultaten van bloedtests (*alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, toename van creatinine in bloed*). Dit kan wijzen op problemen met de lever of nieren.

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Vermindering van het aantal witte bloedcellen (*neutropenie*), soms met koorts. Dit kan uw afweer tegen infecties verminderen.
- Verandering in de uitslagen van bloedonderzoeken (verhoging van de lipase- en amylasewaarden). Dit kan wijzen op problemen met de alvleesklier.
- Verhoging van de kaliumwaarden in het bloed (*hyperkaliëmie*)
- Perifere neuropathie, een aandoening die klachten veroorzaakt zoals doof gevoel, tintelingen, een branderig gevoel, of zwakte in handen of voeten
- Duizeligheid
- Verhoogde bloeddruk (*hypertensie*).
- Het verteren van eten in uw lichaam gaat niet goed (*dyspepsie*).
- Botpijn
- Pijn in armen of benen, handen of voeten (*pijn in extremiteit*).
- Gewichtstoename
- Pijn bij het plassen
- Ontsteking van het oog (die pijn en roodheid, problemen met uw gezichtsvermogen of wazig zien veroorzaakt).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is fedratinib. Elke harde capsule bevat fedratinibdihydrochloridemonohydraat, equivalent aan 100 mg fedratinib.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - De capsule-inhoud bevat verkiezelde microkristallijne cellulose (bevat microkristallijne cellulose [E460] en watervrij colloïdaal silicium [E551]) en natriumstearylumaraat (zie rubriek 2, "Inrebic bevat natrium").
 - Het omhulsel van de capsule bevat gelatine (E441), titaandioxide (E171) en rood ijzeroxide (E172).
 - De witte drukinkt bestaat uit schellak (E904), titaandioxide (E171) en propyleenglycol (E1520).

Hoe ziet Inrebic eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Inrebic bestaat uit roodbruine capsules van 21,4 bij 22,0 mm, bedrukt met "FEDR" op de dop en "100 mg" op de romp in witte inkt.
- De capsules zijn verpakt in een fles van hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) met een verzegeling en een kindveilige dop in polypropyleen. Elke fles bevat 120 capsules en is verpakt in een kartonnen doos.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

Italia

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel kunt u vinden op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

Over dit geneesmiddel is ook gedetailleerde informatie beschikbaar door de QR-code op de buitenverpakking te scannen met een smartphone. Dezelfde informatie is beschikbaar via de volgende URL: www.inrebic-eu-pil.com.