BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Inrebic 100 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller fedratinib-dihydrokloridmonohydrat motsvarande 100 mg fedratinib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel.

Rödbruna, ogenomskinliga kapslar, 21,4 - 22,0 mm (storlek 0), präglade i vitt bläck med ”FEDR” på överdelen och ”100 mg” på underdelen.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Inrebic är indicerat för behandling av sjukdomsrelaterad splenomegali eller symtom hos vuxna patienter med primär myelofibros, post-polycytemia vera myelofibros eller post-essentiell trombocytemi myelofibros som är Januskinas (JAK)-hämmarnaiva eller har behandlats med ruxolitinib.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med detta läkemedel ska initieras och övervakas av en läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

Dosering

Patienter som står på behandling med ruxolitinib måste, innan de påbörjar behandling med Inrebic, trappa ned och sluta ta ruxolitinib i enlighet med förskrivningsinformationen för ruxolitinib.

Baslinjetestning av tiamin- (vitamin B1) nivåer, fullständig blodkroppsräkning, leverfunktionstester, amylas/lipas, blodurea (BUN) och kreatinin ska genomföras innan behandling med Inrebic påbörjas, regelbundet under behandlingen och på klinisk indikation. Inrebic-behandling ska inte påbörjas hos patienter med tiaminbrist förrän tiaminnivåerna har korrigerats (se avsnitt 4.4). Behandling med Inrebic rekommenderas inte hos patienter med ett trombocytvärde vid baslinjen under 50 x 10^9/l och ANC < 1,0 x 10^9/l.

Det rekommenderas att profylaktisk anti-emetika användas i enlighet med lokal praxis under de första 8 veckornas behandling, och därefter på klinisk indikation (se avsnitt 4.4). Administrering av Inrebic i samband med en måltid med hög fetthalt kan minska förekomsten av illamående och kräkningar.

Den rekommenderade dosen av Inrebic är 400 mg en gång dagligen.

Behandlingen kan fortgå så länge patienter får en klinisk nytta. Dosjusteringar bör övervägas för hematologiska och icke-hematologiska toxiciteter (Tabell 1). Inrebic ska sättas ut hos patienter som inte tolererar en dos på 200 mg dagligen.

Om en dos skulle missas bör nästa schemalagda dos tas följande dag. Extra kapslar ska inte tas för att kompensera för den missade dosen.

Dosjusteringar
Dosjusteringar för hematologiska toxiciteter, icke-hematologiska toxiciteter och hantering av Wernickes encefalopati (WE) visas i Tabell 1.

Doshantering av tiaminnivåer
Före behandlingsinitiering och under behandlingen bör tiaminnivåerna fyllas på om de är låga. Under behandling ska alla patienter få profylax med 100 mg oralt tiamin dagligen och deras tiaminnivåer ska utvärderas.

Dosändringar vid samtidig användning av starka CYP3A4-hämmare
Om samtidig användning av starka CYP3A4-hämmare inte kan undvikas, bör dosen av Inrebic minskas till 200 mg. Patienten ska övervakas noga (t.ex. minst en gång i veckan) med avseende på säkerhet (se avsnitt 4.4 och 4.5).

I de fall där samtidig administrering med en stark CYP3A4-hämmare sätts ut, ska Inrebic-dosen ökas till 300 mg en gång dagligen under de första två veckorna efter utsättning av CYP3A4-hämmaren, och sedan ökas till 400 mg en gång dagligen därefter, beroende på tolererans. Ytterligare dosjusteringar bör göras efter behov, baserat på övervakning av Inrebic-relaterad säkerhet och effekt.

Återupptrappning av dosen
Om en Inrebic-relaterad biverkningsreaktion som lett till en dosminskning kontrolleras med effektiv hantering och där toxiciteten upphört under minst 28 dagar, kan dosnivån åter trappas upp till en dosnivå högre per månad upp till den ursprungliga dosnivån. Återupptrappning av dosen rekommenderas inte om dosminskningen berodde på en icke-hematologisk toxicitet av grad 4, grad ≥ 3 alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT), eller förhöjning av totalt bilirubin, eller återfall av en hematologisk toxicitet av grad 4.

Tabell 1: Dosminskning för hematologiska och icke-hematologiska toxiciteter till följd av behandlingen och hantering av Wernickes encefalopati

Hematologisk toxicitet	Dosminskning
Trombocytopeni av grad 3 med aktiv blödning (trombocytvärde < 50 x 10^9/l eller trombocytopeni av grad 4 (trombocytvärde < 25 x 10^9/l)	Avbryt Inrebic-dosen till dess att detta har minskat till grad ≤ 2 (trombocytvärde < 75 x 10^9/l) eller baslinjen. Återinsätt dosen med 100 mg lägre dagligen än den senast givna dosen.
Grad 4 neutropeni (absolut neutrofilvärde [ANC] < 0,5 x 10^9/l)	Avbryt Inrebic-dosen till dess att detta har minskat till grad ≤ 2 (ANC < 1,5 x 10^9/l) eller baslinjen. Återinsätt dosen med 100 mg lägre dagligen än den senast givna dosen. Granulocyttillväxtfaktorer kan användas enligt läkarens bedömning (se avsnitt 4.4 och 4.5).
Anemi av grad 3 och högre, transfusion indikeras (hemoglobinnivå < 8,0 g/dl)	Avbryt Inrebic-dosen till dess att detta har minskat till grad ≤ 2 (hemoglobinnivå < 10,0 g/dl) eller baslinjen. Återinsätt dosen med 100 mg lägre dagligen än den senast givna dosen.
Återfall av en hematologisk toxicitet av grad 4	Sätt ut Inrebic enligt läkarens bedömning.

Icke-hematologisk toxicitet	Dosminskning
Grad ≥ 3 illamående, kräkningar eller diarré, som inte svarar på stödjande åtgärder inom 48 timmar	Avbryt Inrebic-dosen till dess att detta har minskat till grad ≤ 1 eller baslinjen. Återinsätt dosen med 100 mg lägre dagligen än den senast givna dosen.
Grad ≥ 3 ALAT/ASAT (> 5,0 till 20,0 x övre normalgräns [ULN]) eller bilirubin (> 3,0 till 10,0 ULN)	Avbryt Inrebic-dosen tills denna har minskat till grad ≤ 1 (ASAT/ALAT (> ULN - 3,0 x ULN) eller bilirubin (> ULN - 1,5 x ULN)) eller baslinjen. Starta om dosen vid 100 mg dagligen under den senast givna dosen. Övervaka ALAT, ASAT och bilirubin (totalt och direkt) varannan vecka under minst tre månader efter dosminskningen. Vid återfall av en grad 3 eller högre förhöjning ska behandlingen med Inrebic sättas ut.
Grad ≥ 3 amylas/lipas (> 2,0 till 5,0 x ULN)	Avbryt Inrebic-dosen till dess att detta har minskat till grad 1 (> ULN - 1,5 x ULN) eller baslinjen. Återinsätt dosen med 100 mg lägre dagligen än den senast givna dosen. Övervaka amylas/lipas varannan vecka under minst tre månader efter dosminskningen. Vid återfall av en grad 3 eller högre förhöjning ska behandlingen med Inrebic sättas ut.
Grad ≥ 3 andra icke-hematologiska toxiciteter	Avbryt Inrebic-dosen till dess att detta har minskat till grad ≤ 1 eller baslinjen. Återinsätt dosen med 100 mg lägre dagligen än den senast givna dosen.
Hantering av tiaminnivåer och Wernickes encefalopati	**Dosminskning**
För tiaminnivåer < normalområdet (74 till 222 nmol/l)*, men ≥ 30 nmol/l utan några tecken eller symtom på WE	Avbryt Inrebic-behandlingen. Dos med 100 mg oralt tiamin dagligen tills tiaminnivån återställts till den normala nivån*. Överväg att sätta in Inrebic-behandlingen igen när tiaminnivåerna är inom de normala nivåerna*.
För tiaminnivåer < 30 nmol/l utan några tecken eller symtom på WE	Avbryt Inrebic-behandlingen. Initiera behandling med parenteralt tiamin i terapeutiska doser tills tiaminnivåerna återställts till den normala nivån*. Överväg att sätta in Inrebic-behandlingen igen när tiaminnivåerna är inom de normala nivåerna*.
För tecken eller symtom på WE, oavsett tiaminnivåer	Avbryt Inrebic-behandlingen och administrera omedelbart parenteralt tiamin i terapeutiska doser.

*den normala tiaminnivån kan variera beroende på de metoder som används av laboratoriet.

<u>*Särskilda populationer*</u>

Nedsatt njurfunktion

För patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance [CLcr] 15 ml/min till 29 ml/min enligt Cockcroft-Gault), ska dosen minskas till 200 mg. Ingen modifiering av startdosen rekommenderas för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance [CLcr] 30 ml/min till 89 ml/min enligt C-G). På grund av eventuell ökad exponering kan patienter med måttligt nedsatt njurfunktion kräva säkerhetsövervakning minst en gång i veckan och vid behov dosjusteringar beroende på biverkningar.

Nedsatt leverfunktion

Ingen modifiering av startdosen krävs för patienter med lindrigt, måttligt och allvarligt nedsatt leverfunktion, baserat på Child-Pugh-klassificeringen.

Äldre
Inga ytterligare dosjusteringar krävs för äldre patienter (> 65 år).

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för Inrebic hos barn och ungdomar upp till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Inrebic är avsett för oral användning.

Kapslarna ska inte öppnas, brytas eller tuggas. De ska sväljas hela, helst med vatten, och kan tas med eller utan mat. Administrering med en måltid med hög fetthalt kan minska förekomsten av illamående och kräkningar. Därför rekommenderas intag i samband med måltid.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Graviditet (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Encefalopati, inklusive Wernickes encefalopati

Fall av allvarlig och dödlig encefalopati, inklusive Wernickes, har rapporterats hos patienter som behandlas med Inrebic. Wernickes encefalopati är en akut neurologisk rubbning till följd av tiamin-(vitamin B1) brist. Tecken och symtom på Wernickes encefalopati kan inkludera ataxi, förändringar av det mentala tillståndet och oftalmoplegi (t.ex. nystagmus, diplopi). Förändringar i det mentala tillståndet, förvirring eller minnesnedsättning borde väcka misstankar om möjlig encefalopati, inklusive Wernickes, och föranleda en fullständig utvärdering, inklusive en neurologisk undersökning, utvärdering av tiaminnivåer och bilddiagnostik (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Tiaminnivåer och nutritionsstatus hos patienter ska utvärderas innan behandlingen med Inrebic inleds. Inrebic-behandling ska inte inledas hos patienter med tiaminbrist. Före behandlingsinitiering bör tiaminnivåerna fyllas på om de är låga. Under behandling ska alla patienter få profylax med oralt tiamin och deras tiaminnivåer ska utvärderas på klinisk indikation. Om encefalopati misstänks ska Inrebic-behandlingen omedelbart sättas ut och parenteral tiaminbehandling initieras medan patienten utvärderas för alla möjliga orsaker. Patienten ska övervakas tills symtomen har försvunnit eller förbättrats och tills tiaminnivåerna har normaliserats (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Anemi, trombocytopeni och neutropeni

Behandling med Inrebic kan leda till anemi, trombocytopeni och neutropeni. Fullständig blodkroppsräkning bör tas vid baslinjen, regelbundet under behandlingen och på klinisk indikation (se avsnitt 4.2 och 4.8). Inrebic har inte studerats hos patienter med ett trombocytvärde vid baslinjen som är < 50 x 10^9/l och ANC < 1,0 x 10^9/l.

Anemi
Anemi uppstår vanligtvis inom de första 3 månaderna av behandlingen. Patienter med en hemoglobinnivå under 10,0 g/dl i början av behandlingen, har större benägenhet att utveckla anemi av grad 3 eller högre under behandlingen, och bör övervakas noga (t.ex. en gång i veckan under den första månaden tills hemoglobinnivåerna förbättras). Patienter som utvecklar anemi kan kräva blodtransfusioner. Överväg dosminskning för patienter som utvecklar anemi, särskilt för dem som blir beroende av transfusion av röda blodkroppar (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Trombocytopeni
Trombocytopeni uppstår vanligtvis inom de första 3 månaderna av behandlingen. Patienter med låga trombocytvärden (< 100 x 10^9/l) i början av behandlingen, har större benägenhet att utveckla trombocytopeni av grad 3 eller högre under behandlingen, och bör övervakas noga (t.ex. en gång i veckan under den första månaden tills trombocytantalet förbättras) (se avsnitt 4.2 och 4.8). Trombocytopeni är vanligen reversibel och hanteras vanligtvis med stödjande behandling, t.ex. behandlingsavbrott, dosminskning och/eller trombocyttransfusioner vid behov. Patienterna bör informeras om den ökade risken för blödning som förknippas med trombocytopeni.

Neutropeni
Neutropeni var vanligen reversibel och hanterades genom att temporärt sätta ut Inrebic (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Gastrointestinala händelser

Illamående, kräkningar och diarré tillhör de mest frekventa biverkningarna hos Inrebic-behandlade patienter. De flesta biverkningarna är av grad 1 eller 2, och uppstår vanligtvis inom de första 2 veckorna av behandlingen. Överväg att erbjuda lämplig, profylaktisk, antiemetisk behandling (t.ex. 5-HT3-receptorantagonister) under Inrebic-behandlingen. Behandla diarré med läkemedel mot diarré omedelbart efter den första symtomdebuten. Vid fall av illamående, kräkningar och diarré av grad 3 eller högre, som inte svarar på stödjande åtgärder inom 48 timmar, bör dosen av Inrebic sättas ut tills dessa har minskat till grad 1 eller lägre/baslinjen. Återinsätt dosen med 100 mg mindre dagligen än den senaste dosen som patienten fick. Tiaminnivåerna bör övervakas och fyllas på efter behov (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Levertoxicitet

Förhöjning av ALAT och ASAT har rapporterats i samband med Inrebic-behandling och ett fall av leversvikt rapporterades. Patienternas leverfunktion bör övervakas vid baslinjen, minst en gång i månaden under de första 3 månaderna, regelbundet under behandlingen och på klinisk indikation. Efter observerad toxicitet, bör patienterna övervakas minst varannan vecka tills symtomen har försvunnit. ALAT- och ASAT-förhöjningar var i allmänhet reversibla med dosmodifieringar eller permanent behandlingsuppehåll (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Förhöjt amylas/lipas

Förhöjning av amylas och/eller lipas har rapporterats i samband med Inrebic-behandling och ett fall av pankreatit rapporterades. Patienternas amylas- och lipasnivåer bör övervakas vid baslinjen, minst en gång i månaden under de första tre månaderna, regelbundet under behandlingen och på klinisk indikation. Efter observerad toxicitet bör patienterna övervakas minst varannan vecka tills symtomen har försvunnit. Vid amylas- och/eller lipasnivåer av grad 3 eller högre rekommenderas dosjusteringar (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Förhöjt kreatinin

Förhöjning av kreatinin har rapporterats i samband med Inrebic-behandling (se avsnitt 4.8). Patienternas kreatininnivåer bör övervakas vid baslinjen, minst en gång i månaden under de första 3 månaderna, regelbundet under behandlingen och på klinisk indikation. För kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15 ml/min till 29 ml/min enligt C-G) rekommenderas dosjusteringar (se avsnitt 4.2).

Interaktioner

Samtidig administrering av Inrebic och starka CYP3A4-hämmare ökar Inrebic-exponeringen. Ökad exponering för Inrebic kan öka risken för biverkningar. Istället för starka CYP3A4-hämmare bör alternativa behandlingar som inte kraftigt hämmar CYP3A4-aktiviteten övervägas. Om starka CYP3A4-hämmare inte kan bytas ut, ska dosen med Inrebic minskas vid samtidig administrering med

starka CYP3A4-hämmare, (t.ex. ketokonazol, ritonavir). Patienter bör övervakas noga (t.ex. minst en gång i veckan) med avseende på säkerhet. Långvarig samtidig administrering med en måttlig CYP3A4-hämmare kan komma att kräva noggrann säkerhetsövervakning och vid behov dosjusteringar baserat på biverkningar (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Läkemedel som samtidigt hämmar CYP3A4 och CYP2C19 (t.ex. flukonazol, fluvoxamin) eller kombinationen av hämmare av CYP3A4 och CYP2C19 kan öka Inrebic-exponering. Därför kan patienter som samtidigt tar dubbla hämmare av CYP3A4 och CYP2C19 behöva mer intensiv säkerhetsövervakning, och vid behov dosjusteringar av Inrebic baserat på biverkningar (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Läkemedel som starkt eller måttligt inducerar CYP3A4 (t.ex. fenytoin, rifampicin, efavirenz) kan minska Inrebic-exponering och bör undvikas hos patienter som får Inrebic (se avsnitt 4.5).

Om Inrebic ska administreras samtidigt med substrat av CYP3A4 (t.ex. midazolam, simvastatin), CYP2C19 (t.ex. omeprazol, S-mefenytoin) eller CYP2D6 (t.ex. metoprolol, dextrometorfan), ska dosjusteringar av samtidigt administrerade läkemedel göras efter behov under noggrann övervakning av säkerhet och effekt (se avsnitt 4.5).

Om Inrebic ska administreras samtidigt med substanser som utsöndras renalt via organisk katjontransportör (OCT)2 och *multidrug and toxin extrusion* (MATE)1/2-K (t.ex. metformin) bör försiktighet vidtas och dosjusteringar göras efter behov (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av hematopoetiska tillväxtfaktorer och Inrebic har inte studerats. Säkerheten och effekten av dessa samtidiga behandlingar är inte kända (se avsnitt 4.5 och 4.2).

Allvarliga kardiovaskulära händelser

I en stor randomiserad kontrollerad studie av tofacitinib (en annan JAK-hämmare) hos patienter med reumatoid artrit, som var 50 år eller äldre och som hade minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor, observerades en högre frekvens av allvarliga kardiovaskulära händelser (major adverse cardiovascular events; MACE) såsom kardiovaskulär död, icke dödlig hjärtinfarkt och icke dödlig stroke, för tofacitinib jämfört med TNF-hämmare.

Allvarliga kardiovaskulära händelser har rapporterats hos patienter som fått Inrebic. Innan behandling med Inrebic påbörjas eller fortsätter, bör fördelarna och riskerna för den enskilda patienten beaktas, särskilt hos patienter som är 65 år och äldre, patienter som är rökare eller som tidigare har rökt länge och hos patienter med anamnes på aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom eller andra kardiovaskulära riskfaktorer.

Trombos

I en stor randomiserad kontrollerad studie av tofacitinib (en annan JAK-hämmare) hos patienter med reumatoid artrit, som var 50 år eller äldre och som hade minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor, observerades en dosberoende högre frekvens av venösa tromboemboliska händelser (VTE) inklusive djup ventrombos (DVT) och lungemboli (PE) med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare.

Djup ventrombos (DVT) och lungemboli (PE) är händelser som har rapporterats hos patienter som fått Inrebic. Innan behandling med Inrebic påbörjas eller fortsätter, bör fördelarna och riskerna för den enskilda patienten övervägas, särskilt hos patienter med kardiovaskulära faktorer (se även avsnitt 4.4 ”Allvarliga kardiovaskulära händelser”).

Hos patienter med kända VTE-riskfaktorer som inte är kardiovaskulära eller malignitetsriskfaktorer ska Inrebic användas med försiktighet. Sådana riskfaktorer inkluderar tidigare venösa tromboemboliska händelser, patienter som genomgår större operationer, immobilisering, användning av kombinerade hormonella preventivmedel eller hormonersättningsterapi och ärftlig koagulationsstörning.

Patienter bör utvärderas regelbundet under Inrebic-behandling för att bedöma förändringar i risken för venösa tromboemboliska händelser.

Utvärdera omedelbart patienter med tecken och symtom på venösa tromboemboliska händelser och avbryt Inrebic-behandling hos patienter med misstänkt venösa tromboemboliska händelse, oavsett dos.

Sekundära maligniteter

I en stor randomiserad kontrollerad studie av tofacitinib (en annan JAK-hämmare) hos patienter med reumatoid artrit, som var 50 år eller äldre och som hade minst en ytterligare kardiovaskulär riskfaktor, observerades en högre frekvens av maligniteter, särskilt lungcancer, lymfom och hudcancer av icke-melanomtyp, med tofacitinib jämfört med TNF-hämmare.

Lymfom och andra maligniteter har rapporterats hos patienter som fått JAK-hämmare, inklusive Inrebic. Innan behandling med Inrebic påbörjas eller fortsätter, bör fördelarna och riskerna för den enskilda patienten beaktas, särskilt hos patienter som är 65 år och äldre, och hos patienter som är rökare eller tidigare har rökt under lång tid.

Särskilda populationer

Äldre
Erfarenhet av åldersgruppen 75 år och äldre är begränsad. I kliniska studier var 13,8 % (28/203) av patienterna som behandlades med Inrebic 75 år och äldre, och allvarliga biverkningar samt biverkningar som ledde till utsättning av behandlingen inträffade oftare.

Hjälpämnen

Inrebic-kapslarna innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekt av andra läkemedel på fedratinib

Fedratinib metaboliseras av flera CYP-enzymer *in vitro*, främst av CYP3A4 och i mindre utsträckning av CYP2C19, och flavin-innehållande monooxygenaser (FMO:er).

Starka och måttliga CYP3A4-hämmare
Samtidig administrering av ketokonazol (stark CYP3A4-hämmare: 200 mg två gånger dagligen) och en enkeldos fedratinib (300 mg), ökade fedratinibs area under plasmakoncentrationskurvan från tiden noll till oändlighet (AUC_{INF}) ca 3-faldigt (se avsnitt 4.2).

Baserat på fysiologiskt baserade farmakokinetiska (PBPK) simuleringar förutses samtidig administrering av måttliga CYP3A4-hämmare, erytromycin (500 mg tre gånger dagligen) eller diltiazem (120 mg två gånger dagligen) med fedratinib 400 mg en gång dagligen öka AUC för fedratinib vid steady state 1,1-faldigt. Biverkningar efter långvarig samtidig administrering av en måttlig CYP3A4-hämmare kan inte uteslutas.

Samtidig hämning av CYP3A4 och CYP2C19
Samtidig administrering av flukonazol (dubbel hämmare av CYP3A4 och CYP2C19, 200 mg en gång dagligen) med en enkeldos av fedratinib (100 mg) ökade AUC_{inf} för fedratinib 1,7-faldigt.
Baserat på PBPK-simuleringar förutses samtidig administrering av flukonazol (200 mg en gång dagligen) med 400 mg fedratinib en gång dagligen öka fedratinibs AUC vid steady state 1,5-faldigt.
På grund av en potentiell ökning av exponeringen för fedratinib kan patienter som samtidigt tar dubbla hämmare av CYP3A4 och CYP2C19 behöva mer intensiv säkerhetsövervakning, och vid behov dosjusteringar av Inrebic baserat på biverkningar (se avsnitt 4.2).

Starka och måttliga CYP3A4-inducerare
Samtidig administrering av rifampicin (stark CYP3A4-hämmare: 600 mg en gång dagligen) eller efavirenz (måttlig CYP3A4-hämmar: 600 mg en gång dagligen) med en enkeldos fedratinib (500 mg) minskade AUC_{inf} av fedratinib med ca 80 % respektive 50 %.

Protonpumphämmare
Samtidig administrering av pantoprazol (protonpumphämmare: 40 mg dagligen) med en enkeldos fedratinib (500 mg), ökade fedratinib AUC_{inf} i en kliniskt icke relevant utsträckning (1,15-faldigt). Därför förväntas inte en ökning av gastriskt pH ha någon kliniskt relevant inverkan på exponeringen för fedratinib, och ingen dosjustering behövs för samtidig administrering av fedratinib med läkemedel som ökar gastriskt pH.

Effekt av fedratinib på andra läkemedel

Effekter på enzymer: CYP3A4-, CYP2C19- eller CYP2D6-substrat
Samtidig administrering av fedratinib med CYP3A4-substratet midazolam (2 mg), CYP2C19-substratet omeprazol (20 mg) och CYP2D6-substratet metoprolol (100 mg) ökar AUC_{inf} för midazolam, omeprazol, och metoprolol 3,8-, 2,8-, och 1,8-faldigt samt respektive toppkoncentrationer (C_{max}) 1,8-, 1,1- och 1,6-faldigt. Därför bör dosjusteringar av läkemedel som är CYP3A4-, CYP2C19- eller CYP2D6-substrat göras efter behov under noggrann övervakning av säkerhet och effekt.

Effekter på transportörer
I *in vitro*-studier hämmar fedratinib P-glykoprotein (P-gp), bröstcancerresistent protein (BCRP), MATE1, MATE2-K, organisk anjontransporterande polypeptid (OATP)1B1, OATP1B3 och OCT2. Samtidig administrering av en enkeldos fedratinib (600 mg) med en enkeldos digoxin (P-gp-substrat: 0,25 mg), rosuvastatin (OATP1B1/1B3 och BCRP-substrat: 10 mg) och metformin (OCT2 och MATE1/2-K-substrat: 1 000 mg) hade ingen kliniskt betydande effekt på AUC_{inf} för digoxin, rosuvastatin och metformin. Renal clearance för metformin minskade med 36 % i närvaro av fedratinib. Den glukossänkande, farmakodynamiska effekten av metformin i närvaro av fedratinib visar sig vara minskad, med 17 % högre AUC_{0-3h} för glukos. Försiktighet bör vidtas och dosjustering göras, vid behov, för substanser som utsöndras renalt via OCT2 och MATE1/2-K.

Hematopoetiska tillväxtfaktorer

Samtidig användning av hematopoetiska tillväxtfaktorer och fedratinib har inte studerats. Det är inte känt om JAK-hämningen av fedratinib minskar effekten av hematopoetiska tillväxtfaktorer eller om de hematopoetiska tillväxtfaktorerna påverkar effekten av fedratinib (se avsnitt 4.2 och 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel

Kvinnor i fertil ålder ska avrådas från att bli gravida medan de får Inrebic, och ska använda effektivt preventivmedel under behandling med Inrebic och under minst 1 månad efter den sista dosen.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av Inrebic hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3); exponeringen i dessa studier var lägre än humanexponering vid den rekommenderade dosen. Baserat på dess verkningsmekanism kan Inrebic orsaka fosterskador. Inrebic tillhör en grupp läkemedel, JAK-hämmare, som hos dräktiga råttor och kaniner visat sig orsaka embryo-/fosterdödlighet och teratogenicitet vid kliniskt relevant exponering. Inrebic är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3). Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under och upp till minst 1 månad efter avslutad behandling. Om Inrebic används under graviditet, eller om patienten blir gravid under behandling med detta läkemedel, ska patienten informeras om den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om fedratinib/metaboliter utsöndras i bröstmjölk. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas.

Kvinnor bör inte amma under behandling med Inrebic och under minst 1 månad efter den sista dosen med Inrebic.

Fertilitet

Det finns inga uppgifter om effekten av fedratinib på fertilitet hos människa. Det finns inga uppgifter om effekter på fertiliteten hos djur vid kliniskt relevanta exponeringsnivåer (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inrebic har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter som upplever yrsel efter att ha tagit Inrebic bör avstå från att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den totala säkerhetsinformationen för Inrebic utvärderades hos 608 patienter som fick kontinuerliga doser med Inrebic i de kliniska fas 1-, 2- och 3-studierna.

Primär eller sekundär myelofibros (JAKARTA, JAKARTA2, ARD11936)

I kliniska studier av patienter med primär myelofibros (MF), post-polycytemia vera myelofibros (post-PV MF) eller post-essentiell trombocytemi myelofibros (post-ET MF), som behandlades med Inrebic 400 mg (N = 203), inklusive patienter som tidigare exponerats för ruxolitinib (N = 97; JAKARTA2), var medianexponeringen 35,6 veckor (intervall 0,7 till 114,6 veckor) och medianantalet cykler (1 cykel = 28 dagar) som initierades var 9 cykler. Sextiotre procent av 203 patienter exponerades i 6 månader eller längre och 38 % i 12 månader eller längre.

Bland de 203 patienterna med MF som behandlades med en 400 mg dos av Inrebic i de kliniska studierna, var de vanligaste icke-hematologiska biverkningarna diarré (67,5 %), illamående (61,6 %) och kräkningar (44,8 %). De vanligaste hematologiska biverkningarna var anemi (99,0 %) och trombocytopeni (68,5 %) baserat på laboratorievärden (Tabell 2). De vanligaste allvarliga biverkningarna hos MF-patienter som behandlades med 400 mg var anemi (2,5 % baserat på rapporterade biverkningar och inte på laboratorievärden) och diarré (1,5 %). Permanent utsättning på grund av biverkning, oavsett orsak, förekom hos 24 % av patienterna som fick 400 mg Inrebic.

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar från kliniska studier för hela behandlingstiden (Tabell 2) anges enligt MedDRA organsystem. Inom varje organsystem, rankas biverkningarna enligt frekvens, med de mest frekventa reaktionerna först. Frekvenserna definieras som: Mycket vanliga (≥ 1/10), Vanliga (≥ 1/100 till < 1/10), Mindre vanliga (≥ 1/1 000 till < 1/100), Sällsynta (≥ 1/10 000 till < 1/1 000), Mycket sällsynta (< 1/10 000), och Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2: Alla biverkningar enligt organsystemklass och föredragen term

Organsystemklass	Biverkning	Frekvens, alla grader
Infektioner och infestationer	Urinvägsinfektion	Mycket vanliga
Blodet och lymfsystemet	Anemi[a]	Mycket vanliga
	Trombocytopeni[a]	Mycket vanliga
	Neutropeni[a]	Mycket vanliga
	Blödning[b]	Mycket vanliga
Metabolism och nutrition	Ökad lipas[a]	Mycket vanliga
	Ökad amylas[a]	Mycket vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga
	Wernickes encefalopati	Vanliga
	Yrsel	Vanliga
Blodkärl	Hypertoni	Vanliga
Magtarmkanalen	Diarré	Mycket vanliga
	Kräkningar	Mycket vanliga
	Illamående	Mycket vanliga
	Förstoppning	Mycket vanliga
	Dyspepsi	Vanliga
Lever och gallvägar	Ökad alaninaminotransferas[a]	Mycket vanliga
	Ökad aspartataminotransferas[a]	Mycket vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Skelettsmärta	Vanliga
	Muskelspasmer	Mycket vanliga
	Smärta i extremitet	Vanliga
Njurar och urinvägar	Ökad mängd kreatinin i blodet[a]	Mycket vanliga
	Dysuri	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet/ Asteni	Mycket vanliga
Undersökningar	Viktökning	Vanliga

MedDRA = Medical dictionary of regulatory activities (Medicinsk terminologi för reglerade uppgifter)
SMQ = Standardized MedDRA Query (Standardiserad MedDRA-förfrågan) (en gruppering av flera MedDRA-föredragna termer för att fånga ett medicinskt koncept).
[a] Frekvens är baserat på laboratorievärde.
[b] Blödning inkluderar alla typer som förknippas med trombocytpeni som kräver klinisk intervention. Blödning utvärderas med hjälp av MedDRA SMQ blödningstermer (bred omfattning).

Beskrivning av utvalda biverkningar

Encefalopati, inklusive Wernickes
Allvarliga fall av encefalopati, inklusive 1 bekräftat fall av Wernickes, rapporterades hos 1,3 % (8/608) av de patienter som behandlades med Inrebic i kliniska studier; 7 patienter tog Inrebic 500 mg dagligen före debuten av neurologiska fynd, och hade predisponerande faktorer såsom undernäring, gastrointestinala biverkningar och andra riskfaktorer som kan leda till tiaminbrist. För en patient som behandlades med Inrebic 400 mg fastställdes leverencefalopati. De flesta biverkningar försvann med vissa kvarvarande neurologiska symtom, inklusive minnesförlust, kognitiv försämring och yrsel, med undantag för ett dödsfall (1/608; 0,16 %). Detta var en patient med huvud- och halscancer, hjärnmetastaser, svårigheter att äta, och viktminskning som fick fedratinib 500 mg i en studie för en annan indikation (se avsnitt 4.2 och 4.4 för vägledning om övervakning och hantering, samt avsnitt 4.9).

I en randomiserad kontrollerad studie efter godkännande för försäljning (FEDR-MF-002) av fedratinib jämfört med bästa tillgängliga behandling (BAT, *Best Available Therapy*) var förekomsten av tiaminnivå under den nedre normalgränsen (< 70 nmol/l) 20,9 % för fedratinib jämfört med 4,5 % för BAT. Tiaminnivåer < 30 nmol/l observerades inte i studien. Mediantiden till den första låga tiaminnivån efter insättning av fedratinib var 29,5 dagar. Frekvensen av låga tiaminnivåer hos deltagare som fick fedratinib var 4,8 % hos dem som fick oralt tillskott av 100 mg tiamin per dag jämfört med 23,9 % hos dem som inte fick tiamintillskott.

Gastrointestinal toxicitet
Illamående, kräkningar och diarré är bland de mest frekventa biverkningarna hos Inrebic-behandlade patienter. Hos MF-patienter som behandlades med 400 mg Inrebic, fick 68 % av patienterna diarré, 62 % av patienterna fick illamående, och 45 % av patienterna fick kräkningar. Diarré, illamående och kräkningar av grad 3 förekom hos 5 %, 0,5 % respektive 2 % av patienterna. Mediantiden fram till debuten av någon grad av illamående, kräkningar och diarré var 2 dagar, där 75 % av fallen förekom inom 3 veckor efter påbörjad behandling. Behandlingsavbrott och dosminskningar på grund av gastrointestinal toxicitet rapporterades hos 11 % respektive 9 % av patienterna. Permanent behandlingsavbrott av 400 mg Inrebic på grund av gastrointestinal toxicitet förekom hos 4 % av patienterna (se avsnitt 4.2 och 4.4 för vägledning om övervakning och hantering).

Anemi
Hos patienter med primär eller sekundär myelofibros, som behandlades med 400 mg Inrebic, utvecklade 52 % av patienterna anemi av grad 3. Mediantiden fram till den första debuten av anemi av grad 3 var ca 60 dagar, där 75 % av fallen förekom inom 4 månader efter påbörjad behandling. 58 % av patienterna som behandlades med 400 mg Inrebic fick transfusion med röda blodkroppar, och permanent behandlingsavbrott av 400 mg Inrebic inträffade på grund av anemi hos 1,5 % av patienterna (se avsnitt 4.2 och 4.4 för vägledning om övervakning och hantering).

Trombocytopeni
Hos patienter med primär eller sekundär myelofibros, som behandlades med 400 mg Inrebic, utvecklade 14 % och 9 % av patienterna trombocytopeni av grad 3 respektive grad 4. Mediantiden fram till den första debuten av trombocytopeni av grad 3 eller 4 var ca 70 dagar, där 75 % av fallen förekom inom 7 månader efter påbörjad behandling. 9 % av patienterna som behandlades med 400 mg Inrebic fick trombocyttransfusioner. Blödning (förknippad med trombocytpeni), som krävde klinisk intervention, förekom hos 11 % av patienterna. Permanent utsättande av behandling på grund av trombocytopeni förekom hos 3 % av patienterna (se avsnitt 4.2 och 4.4 för vägledning om övervakning och hantering).

Neutropeni
Neutropeni av grad 4 förekom hos 3,5 % av patienterna, och behandlingsavbrott på grund av neutropeni rapporterades hos 0,5 % av patienterna (se avsnitt 4.2 och 4.4 för vägledning om övervakning och hantering).

Levertoxicitet
Förhöjning av ALAT och ASAT (samtliga grader) förekom hos 52 % respektive 59 %, med grad 3 eller 4 hos 3 % respektive 2 % av patienterna som behandlades med 400 mg Inrebic. Mediantiden fram till debut av transaminasförhöjning av samtliga grader var ca 1 månad, där 75 % av fallen förekom inom 3 månader efter att behandlingen påbörjats (se avsnitt 4.2 och 4.4 för vägledning om övervakning och hantering).

Förhöjt amylas/lipas
Förhöjning av amylas och/eller lipas (samtliga grader) förekom hos 24 % respektive 40 % av MF-patienterna som behandlades med Inrebic. De flesta av dessa händelser var av grad 1 eller 2, med grad 3/4 hos 2,5 % respektive 12 % (se avsnitt 4.2). Mediantiden fram till debuten av någon grad av amylas- eller lipasförhöjning var 16 dagar, där 75 % av fallen förekom inom 3 månader efter påbörjad behandling. Permanent utsättning av behandling, på grund av förhöjd amylas och/eller lipas, förekom hos 1,0 % av patienterna som fick 400 mg Inrebic (se avsnitt 4.2 och 4.4 för vägledning om övervakning och hantering).

Förhöjt kreatinin
Förhöjningar av kreatinin (samtliga grader), förekom hos 74 % av MF-patienter som tog 400 mg Inrebic. Dessa förhöjningar var i allmänhet asymtomatiska grad 1- eller 2-händelser, där grad 3-förhöjningar observerades hos 3 % av patienterna. Mediantiden fram till debuten av kreatininförhöjning av samtliga grader var 27 dagar, där 75 % av fallen förekom inom 3 månader efter påbörjad behandling. Behandlingsvbrott och dosminskningar på grund av förhöjt kreatinin rapporterades hos 1 % respektive 0,5 % av patienterna. Permanent utsättning av behandling på grund av förhöjt kreatinin förekom hos 1,5 % av patienterna som behandlades med 400 mg Inrebic (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Erfarenhet av överdosering av Inrebic är begränsad. Under kliniska studier med Inrebic hos myelofibros-patienter, trappades doserna upp till 600 mg per dag, inklusive 1 oavsiktlig överdos vid 800 mg. Vid doser över 400 mg tenderade gastrointestinal toxicitet, trötthet och yrsel, såväl som anemi och trombocytopeni, att inträffa oftare. I sammanslagen data från kliniska studier associerades encefalopati inklusive Wernickes encefalopati vid doser på 500 mg. I händelse av överdosering ska Inrebic inte administreras ytterligare; patienten ska övervakas kliniskt och stödjande åtgärder ska vidtas på klinisk indikation.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EJ02

Verkningsmekanism

Fedratinib är en kinashämmare med aktivitet mot vildtyp och mutationsaktiverad Janus-associerad kinas 2 (JAK2) och FMS-liknande tyrosinkinas 3 (FLT3). Fedratinib är en JAK2-selektiv hämmare med högre hämmande aktivitet för JAK2 än familjemedlemmarna JAK1, JAK3 och TYK2. Fedratinib minskade JAK2-medierad fosforylering av signalomvandlare och transkriptionsaktivator- (STAT3/5) proteiner, hämmade malign cellproliferation *in vitro* och *in vivo*.

Farmakodynamisk effekt

Fedratinib hämmar cytokininducerad signalomvandlare och transkriptionsaktivator (STAT)3-fosforylering i helblod från myelofibrospatienter. En enda dosadministrering av 300, 400, eller 500 mg fedratinib, ledde till maximal hämning av STAT3-fosforylering ca 2 timmar efter dosering, med värden som återgick till nära baslinjen efter 24 timmar. Liknande nivåer av hämning uppnåddes vid steady state PK vid cykel 1 dag 15, efter administrering av 300, 400 eller 500 mg fedratinib per dag.

Klinisk effekt och säkerhet

Två viktiga kliniska studier (JAKARTA och JAKARTA2) genomfördes hos patienter med myelofibros. JAKARTA var en randomiserad, placebokontrollerad fas 3-studie av patienter som är JAK-hämmarnaiva. JAKARTA2 var en enarmad studie hos patienter som behandlats med ruxolitinib.

JAKARTA: Myelofibrospatienter som är JAK-hämmarnaiva
JAKARTA var en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad fas 3-studie hos patienter med intermediär-2 eller högrisk myelofibros, post-polycytemia vera myelofibros eller post-essentiell trombocytemi myelofibros med splenomegali och trombocytvärde ≥ 50 x 10^9/l. Totalt 289 patienter randomiserades till antingen Inrebic 500 mg (N = 97), 400 mg (n = 96) eller placebo (n = 96) en gång dagligen under minst 24 veckor (6 x 28-dagars cykler). Placebopatienter kunde övergå till aktiv behandling efter 24 veckor. 400 mg-dosen föreföll tolereras bättre än 500 mg-dosen, där färre patienter i 400 mg-gruppen rapporterade biverkningar till följd av behandlingen av grad 3 eller 4, biverkningar till följd av behandlingen som ledde till dosreduktion eller utsättning av dosen och biverkningar till följd av behandlingen som ledde till permanent behandlingsavbrott. Femtionio (59 %) av patienterna var män och medianåldern var 65 år (intervall 27 till 86 år), 40 % av patienterna var mellan 65 och 74 år och 11 % av patienterna var äldre än 75 år. Sextiofyra procent (64 %) av patienterna hade primär MF, 26 % hade post-polycytemia vera MF, och 10 % hade post-essentiell trombocytemi MF. Femtiotvå procent (52 %) av patienterna hade sjukdom med intermediär-2-risk och 48 % hade sjukdom med hög risk. Det genomsnittliga hemoglobinvärdet vid baslinjen var 10,2 g/dl (intervall 4,5 till 17,4 g/dl). Mediantrombocytvärdet var 213,5 x 10^9/l (intervall 23,0 till 1 155,0 x 10^9/l); 16,3 % av patienterna hade ett trombocytvärde < 100 x 10^9/l och 83,7 % av patienterna hade ett trombocytvärde ≥ 100 x 10^9/l. Patienterna hade en median, palpabel mjältlängd på 15 cm (intervall 4 till 40 cm) vid baslinjen och en median mjältvolym mätt med magnetisk resonanstomografi (MR) eller datortomografi (DT) på 2 568,0 ml (intervall på 316 till 8 244 ml) vid baslinjen. (Medianvärdet för normal mjältvolym är ca 215 ml.)

Det primära effektmåttet var andelen patienter som hade ≥ 35 % minskning av mjältvolym från baslinjen vid vecka 24 (slutet på cykel 6), mätt med MR eller bekräftats med DT 4 veckor senare.

Det huvudsakliga sekundära effektmåttet var andelen patienter med ≥ 50 % minskning av totala symtompoäng (TSS) från baslinjen till slutet av cykel 6, mätt med MFSAF-dagboken (Formulär för bedömning av modifierade myelofibrossymtom) v2.0.

Analyser på minskad mjältvolym anges i Tabell 3.

Tabell 3: Procentandel av patienter som uppnådde mjältvolymminskning från baslinjen till slutet av cykel 6 i fas 3-studien, JAKARTA (intent-to-treat (ITT)-population)

Mjältvolym och mjältstorlek till slutet av cykel 6	Inrebic 400 mg N = 96 n (%)	Placebo N = 96 n (%)
Mjältvolym		
Antal (%) av patienter med mjältvolymminskning med 35 % eller mer vid slutet av cykel 6	45 (46,9)	1 (1,0)
95 % konfidensintervall	36,9, 56,9	0,0, 3,1
p-värde	p < 0,0001	
Antal (%) av patienter med mjältvolymminskning med 35 % eller mer vid slutet av cykel 6 (med en uppföljande röntgen 4 veckor senare)	35 (36,5)	1 (1,0)
95 % konfidensintervall	26,8, 46,1	0,0, 3,1
p-värde	p < 0,0001	

En högre andel patienter i gruppen Inrebic 400 mg fick en ≥ 35 % minskning av mjältvolym från baslinjen, oavsett förekomst eller avsaknad av JAK^{V617F}-mutationen.

Baserat på Kaplan-Meier-skattningar var mediandurationen av mjältrespons 18,2 månader för gruppen som fick Inrebic 400 mg.

Den modifierade MFSAF inkluderade 6 viktiga MF-associerade symtom: nattsvettningar, klåda, obehag i buken, tidig mättnad, smärta under revbenen på vänster sida, samt ben- eller muskelsmärta. Symtomen mättes på en skala från 0 (frånvarande) till 10 (värsta tänkbara).

Andelen patienter (95 % konfidensintervall) med ≥ 50 % minskning av TSS vid slutet av cykel 6 var 40,4 % (36/89, 95 % KI:30,3 %, 50,6 %) i gruppen som fick Inrebic 400 mg och 8,6 % (7/81, 95 % KI: 2,5 %, 14,8 %) i placebogruppen.

JAKARTA2: Myelofibrospatienter som har behandlats med ruxolitinib
JAKARTA2, var en öppen, enarmad multicenterstudie hos patienter som tidigare exponerats för ruxolitinib med en diagnos på intermediär-1 med symtom, intermediär-2 eller högrisk primär myelofibros, post-polycytemia vera myelofibros eller post-essentiell trombocytemi myelofibros med splenomegali och trombocytvärde ≥ 50 x 10^9/l. Totalt 97 patienter, som var kraftigt förbehandlade (79 % av patienterna hade fått ≥ 2 tidigare behandlingar och 13 % hade fått ≥ 4 tidigare behandlingar) registrerades och påbörjade behandling med Inrebic 400 mg en gång dagligen med en dosökning tillåten upp till 600 mg. Femtiofem procent (55 %) av patienterna var män och medianåldern var 67 år (intervall 38 till 83 år), 46 % av patienterna var mellan 65 och 74 år och 17 % var äldre än 75 år. Femtiofem procent (55 %) av patienterna hade primär MF, 26 % hade post-polycytemia vera MF, och 19 % hade post-essentiell trombocytemi MF. Sexton procent (16 %) av patienterna hade intermediär-1 med symtom, 49 % hade intermediär-2, och 35 % hade högrisksjukdom. Det genomsnittliga hemoglobinvärdet var 9,8 g/dl (intervall 6,8 till 15,3 g/dl) vid baslinjen. Mediantrombocytvärdet var 147,0 x 10^9/l (intervall 48,0 till 929,0 x 10^9/l) vid baslinjen; 34,0 % av patienterna hade ett trombocytvärde < 100 x 10^9/l och 66,0 % av patienterna hade ett trombocytvärde ≥ 100 x 10^9/l. Patienterna hade en median, palpabel mjältlängd på 18 cm (intervall 5 till 36 cm) vid baslinjen och en median mjältvolym mätt med magnetisk resonanstomografi (MR) eller datortomografi (DT) på 2 893,5 ml (intervall på 737 till 7 815 ml) vid baslinjen.

Medianduration för tidigare exponering för ruxolitinib var 10,7 månader (intervall 0,1 till 62,4 månader). Sjuttioen procent (71 %) av patienterna fick en dos av ruxolitinib om antingen 30 mg eller 40 mg dagligen innan de började i studien.

Det primära effektmåttet var andelen patienter som hade en ≥ 35 % minskning av mjältvolym från baslinjen till slutet av cykel 6, mätt med MR eller DT.

För det primära effektmåttet var andelen patienter (95 % konfidensintervall) som uppnått ≥ 35 % minskning av mjältvolym med MR eller DT vid en dos på 400 mg till slutet av cykel 6, 22,7 % (22/97, 95 % KI: 14,8 %, 32,3 %).

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Inrebic för alla grupper av den pediatriska populationen vid behandling av myelofibros (MF) (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Fedratinib om 300 mg till 500 mg en gång dagligen (0,75 till 1,25 gånger den rekommenderade dosen på 400 mg) leder till en dosproportionell ökning av det geometriska medelvärdet av C_{max} och area under plasmakoncentrationskurvan för doseringsintervallet (AUC_{tau}) för fedratinib. Genomsnittliga steady state-nivåer uppnås inom 15 dagar med daglig dosering. De genomsnittliga ackumuleringsförhållandena är liknande hos vuxna patienter med primär MF, post-PV MF eller post-ET MF, och sträcker sig från 3- till 4-faldig.

Vid en dos på 400 mg en gång dagligen hos patienter med myelofibros, är fedratinibs geometriska medelvärde (variationskoefficient, % CV) för $C_{max,ss}$ 1 804 ng/ml (49 %) och $AUC_{tau,ss}$ 26 870 ng.hr/ml (43 %).

Efter oral administrering med 400 mg en gång dagligen absorberas fedratinib snabbt och uppnår C_{max} vid steady-state på 3 timmar (intervall: 2 till 4 timmar). Baserat på en massbalansstudie hos människor uppskattas den perorala absorptionen av fedratinib vara cirka 63–77 %.

En måltid med låg fetthalt och lågt kaloriantal (totalt 162 kalorier: 6 % från fett, 78 % från kolhydrater och 16 % från protein) eller en fettrik måltid med högt kalorieantal (totalt 815 kalorier: 52 % från fett, 33 % från kolhydrater och 15 % från protein), ökade AUC_{INF} upp till 24 % och C_{max} upp till 14 % av en enda 500 mg dos av fedratinib. Sålunda kan fedratinib tas med eller utan mat eftersom ingen kliniskt relevant effekt observerades med mat på farmakokinetiken för fedratinib. Administrering i samband med en fettrik måltid kan minska förekomsten av illamående och kräkningar och fedratinib rekommenderas sålunda att tas i samband med mat.

Distribution

Den genomsnittliga skenbara distributionsvolymen vid steady state för fedratinib 400 mg en gång dagligen är 1 770 l hos patienter med myelofibros, vilket talar för omfattande vävnadsdistribution. Den mänskliga plasmaproteinbindningen av fedratinib är ca 95 %, främst till α1-syraglykoprotein.

Metabolism

Fedratinib metaboliseras av flera CYP-enzymer *in vitro*, främst av CYP3A4 och i mindre utsträckning av CYP2C19 och FMO:er.

Fedratinib var den dominerande enheten (ca 80 % av plasmaradioaktivitet) i systemisk cirkulation efter oral administrering av radiomärkt fedratinib. Ingen av metaboliterna bidrar mer än 10 % av total exponering relaterad till moderföreningen i plasma.

Eliminering

Efter en enstaka oral dos av radioaktivtmärkt fedratinib skedde eliminering främst genom metabolism, där ca 77 % av radioaktiviteten utsöndras via avföringen och endast ca 5 % utsöndras via urinen. Oförändrad moderförening var den huvudsakliga komponenten *i exkret*, som stod för ca 23 % och 3 % av dosen i avföring respektive urin.

Fedratinib-farmakokinetik kännetecknas av en bifasisk disposition med en effektiv halveringstid på 41 timmar, en slutlig halveringstid på ca 114 timmar, och tydlig clearance (CL/F) (% CV) på 13 l/tim (51 %) hos patienter med myelofibros.

Särskilda populationer

Ålder, kroppsvikt, kön och etnisk tillhörighet
I en populationsfarmakokinetisk analys av kumulativa data från 452 patienter, observerades ingen kliniskt relevant effekt på fedratinibs farmakokinetik med hänsyn till ålder (analysen inkluderade 170 patienter i åldern 65–74 år, 54 i åldern 75–84 år och 4 i åldern 85+ år), kroppsvikt (40 till 135 kg), kön (analysen inkluderade 249 män och 203 kvinnor) och etnisk tillhörighet (analys som inkluderar 399 vita, 7 svarta, 44 asiater och 2 övriga).

Nedsatt njurfunktion
Efter en enstaka dos av fedratinib 300 mg, ökade AUC_{inf} för fedratinib 1,5-faldigt hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30 ml/min till 59 ml/min enligt C-G) och 1,9-faldigt hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15 ml/min till 29 ml/min enligt C-G), jämfört med AUC hos patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance ≥ 90 ml/min enligt C-G).

I en populationsfarmakokinetisk analys av kumulativa data från 452 patienter, observerades ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken av fedratinib med avseende på lindrigt nedsatt njurfunktion (definierat som 60 ≤ kreatininclearance < 90 ml/min).

Nedsatt leverfunktion
Säkerheten och farmakokinetiken av en enstaka oral dos av fedratinib utvärderades hos patienter med normal leverfunktion och med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A, B) vid 300 mg; hos patienter med normal leverfunktion och med allvarligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) vid 200 mg. Ingen kliniskt relevant effekt på fedratinibs farmakokinetik observerades hos personer med lindrigt, måttligt och allvarligt nedsatt leverfunktion jämfört med farmakokinetiken hos patienter med normal leverfunktion (se avsnitt 4.2).

I en populationsfarmakokinetisk analys av kumulativa data från 452 patienter, observerades ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken av fedratinib avseende lindrigt (definierat som totalt bilirubin ≤ ULN och ASAT > ULN eller totalt bilirubin 1 till 1,5 gånger ULN och eventuell ASAT-ökning; n = 115) eller måttligt (definierat som totalt bilirubin > 1,5 till 3 gånger ULN och eventuellt ASAT; n = 17) nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Fedratinib har utvärderats i säkerhetsfarmakologi, upprepad dostoxicitet, gentoxicitet, reproduktiva toxicitetsstudier och i en carcinogenicitetsstudie. Fedratinib var inte genotoxiskt och inte karcinogent i Tg.rasH2-transgen musmodell på 6 månader. Prekliniska studier har vid kliniskt relevanta doser visat att fedratinib inte hämmar tiamintransport i magtarmkanalen eller hjärnan (se avsnitt 4.2 och 4.8)

I toxicitetsstudier studier på upp till 9 månader hos möss, råttor och hundar, inkluderade de huvudsakliga toxiciteterna som observerades benmärgshypoplasi; gallgångshypertrofi, nekros och proliferation; lymfoid atrofi/utarmning; renal, tubulär degeneration/nekros; inflammation i mag-tarmkanalen; degeneration/nekros av skelett- och hjärtmuskel; histiocytisk infiltration av lungan; och bevis på immunsuppression inklusive pneumoni och/eller abscesser. De högsta plasmaexponeringarna som uppnåddes med upprepad dos under toxikologistudier, var förknippade med signifikant toxicitet, inklusive mortalitet, och låg under den tolererade plasmaexponeringen hos patienter vid den högsta rekommenderade dosen på 400 mg vilket talar för att människor är mindre känsliga än prekliniska arter för fedratinibs toxiciteter. Kliniskt relevant exponering uppnåddes inte för de arter som användes i toxikologistudierna, därför har dessa studier ett begränsat värde avseende tillhandahållande av kliniskt relevanta säkerhetsdata för fedratinib.

Fertilitet och tidig fosterutveckling

Fedratinib hade ingen effekt på brunstcykelparametrarna, parningsprestation, fertilitet, dräktighetsfrekvens eller reproduktionsparametrar hos han- eller honråttor. Exponeringen (AUC) var ca 0,10 till 0,13 gånger den kliniska exponeringen vid den rekommenderade dosen på 400 mg en gång dagligen. I en toxicitetsstudie med upprepad dos, vid exponeringar som ungefär motsvarade klinisk exponering hos människa, orsakade fedratinib aspermi, oligospermi och seminiferös tubulär degeneration hos hanhundar (se avsnitt 4.6).

Embryo-fosterutveckling

Fedratinib, som administrerades till dräktiga råttor under organogenes (dräktighetsdagar 6 till 17), förknippades med negativa embryofetala effekter inklusive post-implantationsförlust, lägre fetala kroppsvikter och skelettvariationer. Dessa effekter inträffade hos råttor vid ca 0,1 gånger den kliniska exponeringen vid den rekommenderade mänskliga dagliga dosen på 400 mg/dag. Hos kaniner orsakade fedratinib inte utvecklingstoxicitet vid den högsta dosnivån som testades (exponering 0,08 gånger den kliniska exponeringen vid den rekommenderade dagliga dosen för människor).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Silicifierad mikrokristallincellulosa (innehåller mikrokristallincellulosa (E460) och vattenfri, kolloidal kisel (E551)).
Natriumstearylfumarat

Kapselskal

Gelatin (E441)
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)

Tryckfärg

Schellack (E904)
Titandioxid (E171)
Propylenglykol (E1520)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burk av polyeten med hög densitet (HDPE) med barnskyddande polypropenlock och värmeförslutning.

Varje burk innehåller 120 hårda kapslar och är förpackad i en kartong.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska returneras till apoteket för säker kassering enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1514/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 8 februari 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu.

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Inrebic 100 mg hårda kapslar
fedratinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller fedratinib-dihydrokloridmonohydrat motsvarande 100 mg fedratinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

120 hårda kapslar.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

QR-kod kommer att ingå
www.inrebic-eu-pil.com

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1514/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

INREBIC

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Inrebic 100 mg hårda kapslar
fedratinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller fedratinib-dihydrokloridmonohydrat motsvarande 100 mg fedratinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

120 hårda kapslar.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1514/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Inrebic 100 mg hårda kapslar
fedratinib

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Inrebic är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Inrebic
3. Hur du tar Inrebic
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Inrebic ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Inrebic är och vad det används för

Vad Inrebic är
Inrebic innehåller den aktiva substansen fedratinib. Det är en sorts läkemedel som kallas ”proteinkinashämmare”.

Vad Inrebic används för
Inrebic används för att behandla vuxna patienter med förstorad mjälte eller med symtom relaterade till myelofibros, en sällsynt form av blodcancer.

Hur Inrebic fungerar
En förstorad mjälte är ett av kännetecknen vid myelofibros. Myelofibros är en rubbning i benmärgen, som innebär att märgen ersätts med ärrvävnad. Den onormala benmärgen kan inte längre framställa tillräckligt med normala blodkroppar, vilket resulterar i att mjälten blir signifikant förstorad. Genom att blockera funktionen hos vissa enzymer (så kallade Janus-associerade kinaser), kan Inrebic minska storleken på mjälten och lindra symtom som t.ex. feber, nattsvettningar, skelettvärk och viktminskning hos patienter med myelofibros.

2. Vad du behöver veta innan du tar Inrebic

Ta inte Inrebic
- om du är allergisk mot fedratinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du är gravid eller tror att du kan vara gravid.

Varningar och försiktighet
Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar dessa kapslar och under behandling, om du har något av dessa tecken eller symtom:

Tillstånd som påverkar hjärnan, så kallad encefalopati, inklusive Wernickes encefalopati
- Förvirring, minnesförlust eller svårigheter att tänka; balansförlust eller svårigheter att gå.
- Ögonbesvär som exempelvis slumpmässiga ögonrörelser, dubbelsyn, dimsyn och synförlust. Dessa kan vara tecken på ett tillstånd som påverkar hjärnan, som kallas encefalopati, inklusive Wernickes encefalopati, vilket kan leda till dödsfall.
  Kontakta din läkare omedelbart om du får något av dessa tecken eller symtom.

Tala med din läkare eller apotekspersonal under din behandling
- om du känner dig väldigt trött, andfådd, har blek hud eller snabba hjärtslag – detta kan vara tecken på ett lågt antal röda blodkroppar.
- om du har ovanliga blödningar eller blåmärken under huden, längre blödning än vanligt efter att blodprov har tagits, eller blödning från tandköttet – dessa kan vara tecken på ett lågt trombocytvärde.
- om du har frekventa eller återkommande infektioner, vilket kan vara tecken på ett lågt antal vita blodkroppar.
- om du är illamående, har kräkningar eller diarré.
- om du har eller har haft njurproblem.
- om du har eller har haft leverproblem.
- om du har eller har haft problem med din bukspottskörtel.

Följande har observerats med ett annat annat läkemedel av liknande typ som används för behandling av reumatoid artrit: hjärtproblem, blodproppar och cancer. Tala med din läkare eller apotekspersonal före eller under behandlingen om du:
- är äldre än 65 år. Patienter i åldern 65 år och äldre kan löpa ökad risk för hjärtproblem, inklusive hjärtinfarkt och vissa typer av cancer
- har eller har haft hjärtproblem
- har eller har haft cancer
- är rökare eller tidigare har rökt
- tidigare har haft blodproppar i benens vener (djup ventrombos) eller lungorna (lungemboli)
- plötsligt får andnöd eller andningssvårigheter, bröstsmärtor eller smärta i övre delen av ryggen, svullnad av benet eller armen, smärta eller ömhet i benen, eller rodnad eller missfärgning på benet eller armen eftersom detta kan vara tecken på blodproppar i venerna
- upptäcker nya hudförändringar (utväxter), eller förändringar i befintliga sådana. Din läkare kan rekommendera att du gör regelbundna hudundersökningar medan du tar Inrebic.

Din läkare kommer att diskutera med dig om Inrebic är lämpligt för dig.

<u>Blodprover</u>
Före och under behandling kommer blodprover att tas på dig för att kontrollera dina nivåer av blodkroppar (röda blodkroppar, vita blodkroppar och trombocyter) och funktionen hos levern och bukspottkörteln.

Före behandling kommer ett blodprov att tas på dig för att kontrollera din vitamin B1-nivå. Din läkare kommer också be dig att ta en daglig dos på 100 mg vitamin B1-tillskott under behandlingen. Din läkare kan också vilja ta ytterligare blodprover för att kontrollera din vitamin B1-nivå under behandling.

Din läkare måste eventuellt justera dosen eller avbryta behandlingen beroende på resultaten av blodproverna.

Barn och ungdomar
Inrebic ska inte användas av barn eller unga under 18 år, eftersom detta läkemedel inte har studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Inrebic
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta eftersom Inrebic kan påverka hur vissa andra läkemedel fungerar. Dessutom kan vissa andra läkemedel påverka hur Inrebic fungerar.

Följande kan öka risken för biverkningar av Inrebic:
- Ketokonazol, flukonazol (används för att behandla svampinfektioner)
- Fluvoxamin (används för att behandla depression)
- Ritonavir (används för att behandla HIV-infektioner/AIDS).

Följande kan minska effekten av Inrebic:
- Rifampicin (används för att behandla tuberkulos (TBC) och vissa andra infektioner)
- Fenytoin (används för att behandla epilepsi och kontrollera epileptiskt anfall)
- Efavirenz (används för att behandla HIV-infektioner/AIDS).

Inrebic kan påverka andra läkemedel:
- Midazolam (används för att hjälpa dig att sova eller lindra ångest)
- Omeprazol (används för att behandla magproblem)
- Metoprolol (används för att behandla angina eller högt blodtryck)
- Metformin (används för att sänka blodsockernivåerna)
- Även simvastatin, S-mefenytoin och dextrometorfan.

Din läkare kommer att besluta om det är nödvändigt att ändra doseringen.

Tala även om för din läkare om du nyligen genomgått en operation eller om du ska genomgå en operation eller ett ingrepp, eftersom Inrebic kan påverka eller påverkas av vissa lugnande medel.

Graviditet och amning
Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Ta inte Inrebic under graviditet. Om du kan bli gravid måste du använda effektiva preventivmedel medan du tar dessa kapslar och undvika att bli gravid under minst en månad efter den sista dosen.

Amma inte medan du tar Inrebic och i minst en månad efter den sista dosen eftersom det är okänt om läkemedlet utsöndras i bröstmjölk.

Körförmåga och användning av maskiner
Om du känner dig yr ska du inte köra bil eller använda maskiner förrän dessa biverkningar har försvunnit.

Inrebic innehåller natrium
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar Inrebic

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är 400 mg (fyra 100 mg kapslar), som tas via munnen, en gång dagligen.

Blodprover kommer att tas innan och medan du tar denna medicin, för att övervaka din utveckling. Din läkare kommer också be dig att ta en daglig dos på 100 mg vitamin B1-tillskott under behandlingen (se avsnitt 2 ”Blodprover”).

Om du får vissa biverkningar medan du tar Inrebic (se avsnitt 4) kan din läkare sänka din dos eller pausa eller avbryta behandlingen tillfälligt eller permanent.

Ta dessa kapslar
- genom att svälja kapslarna hela, helst med vatten.
- öppna inte, bryt inte och tugga inte på kapslarna.
- kapslarna kan tas med eller utan mat, men det rekommenderas att ta dem i samband med en måltid för att undvika illamående (kräkningar).

Du ska fortsätta ta Inrebic så länge som din läkare säger att du ska göra det. Detta är en långtidsbehandling.

Om du har tagit för stor mängd av Inrebic
Om du av misstag tar för många Inrebic-kapslar eller en högre dos än rekommenderat, ska du omedelbart kontakta läkare eller apotekspersonal.

Om du har glömt att ta Inrebic
Om du missar en dos eller kräks efter att ha tagit en kapsel, ska du hoppa över den missade dosen och ta nästa schemalagda dos vid din vanliga tid nästa dag. Ta inte en dubbel dos för att kompensera för glömd kapsel eller kapsel som du kräkts upp.

Om du slutar att ta Inrebic
Sluta inte ta Inrebic om inte din läkare har sagt att du ska göra det.
Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Informera din läkare omedelbart om du märker något av följande symtom, vilket kan vara ett tecken på ett allvarligt tillstånd som påverkar hjärnan, och kallas encefalopati (inklusive Wernickes encefalopati):
- Förvirring, minnesförlust eller svårigheter att tänka,
- Balansförlust eller svårigheter att gå,
- Ögonbesvär som till exempel dubbelsyn, dimsyn, synförlust eller slumpmässiga ögonrörelser.

Tala med din läkare om du får några andra biverkningar. Dessa kan inkludera:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):
- Låga nivåer av röda blodkroppar, vilket kan orsaka trötthet, andfåddhet, blek hud eller snabba hjärtslag *(anemi).*
- Minskning i antalet trombocyter i blodet, vilket kan öka risken för blödningar eller blåmärken *(trombocytopeni).*
- Minskning av antalet vita blodkroppar (*neutropeni*), ibland med feber. Lågt antal vita blodkroppar kan medföra högre infektionsrisk.
- Illamående eller kräkningar.
- Diarré.
- Förstoppning.
- Blödning.

- Urinvägsinfektion.
- Huvudvärk.
- Muskelspasmer.
- Trötthet *(utmattning)* eller svaghet *(asteni)*.
- Ändringar av blodprovsresultat (*ökning av alaninaminotransferas*, *ökning av aspartataminotransferas*, *ökning av kreatinin i blodet*, ökning av *amylas*- och *lipas*-halter). Dessa kan vara tecken på problem med levern, njurarna eller bukspottskörteln.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)
- Yrsel.
- Förhöjt blodtryck (*hypertoni*).
- Matsmältningsbesvär *(dyspepsi)*.
- Skelettsmärta.
- Smärta i armar och ben, händer eller fötter (*smärta i extremitet)*.
- Viktökning.
- Smärtsam urinering.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Inrebic ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och burken efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
- Den aktiva substansen är fedratinib. Varje hård kapsel innehåller 100 mg fedratinib dihydrokloridmonohydrat motsvarande 100 mg fedratinib.
- Övriga innehållsämnen är:
  - Kapselinnehållet innehåller silicifierad mikrokristallincellulosa (innehåller mikrokristallin cellulosa (E460) och vattenfri, kolloidal kiseldioxid (E551)) samt natriumstearylfumarat (se avsnitt 2,”Inrebic innehåller natrium”).
  - Kapselskalet innehåller gelatin (E441), titandioxid (E171) och röd järnoxid (E172).
  - Den vita tryckfärgen består av shellack (E904), titandioxid (E171) och propylenglykol (E1520).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Inrebic är 21,4–22,0 mm, rödbruna kapslar, präglade i vitt bläck med ”FEDR” på överdelen och ”100 mg” på underdelen.
- Kapslarna är förpackade i en burk av polyeten med hög densitet (HDPE), med barnsäkert polypropenlock och värmeförslutning. Varje burk innehåller 120 kapslar och är förpackade i en kartong.

Innehavare av godkännande för försäljning
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irland

Tillverkare
Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Nederländerna

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Detaljerad information om detta läkemedel får du också genom att skanna QR-koden på ytterförpackningen med en smarttelefon. Samma information finns på följande URL: www.inrebic-eu-pil.com.