

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Inrebic 100 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde kapsel inneholder fedratinibdihydrokloridmonohydrat som tilsvarer 100 mg fedratinib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Rødbrune opake kapsler, 21,4 - 22,0 mm (størrelse 0), merket med «FEDR» på hetten og «100 mg» på hoveddelen i hvitt blekk.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Inrebic er indisert til behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer hos voksne pasienter med primær myelofibrose, post-polycytemia vera myelofibrose eller post-essensiell trombocytomi myelofibrose, som er Janus kinase (JAK)-hemmer-naive, eller har blitt behandlet med ruxolitinib.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Inrebic skal startes opp og overvåkes av lege som har erfaring med administrering av legemidler mot kreft.

Dosering

Pasienter som står på behandling med ruxolitinib før start av behandling med Inrebic, må trappe ned og seponere ruxolitinib i henhold til preparatomtalen for ruxolitinib.

Det skal utføres tester av tiamin (vitamin B1)-nivåer, fullstendig blodtelling, leververdier, amylase/lipase, blod urea nitrogen (BUN) og kreatinin ved baseline før start av behandling med Inrebic, regelmessig under behandlingen og som klinisk indisert. Inrebic-behandlingen skal ikke startes hos pasienter med tiaminmangel, før tiaminnivåene er korrigert (se pkt. 4.4). Det anbefales ikke å starte behandling med Inrebic hos pasienter som har blodplateverdi ved baseline under $50 \times 10^9/l$ og absolutt nøytrofilitall (ANC) $< 1,0 \times 10^9/l$.

Det anbefales at profylaktiske antiemetika brukes i henhold til lokal praksis de første 8 ukene av behandlingen og fortsettes deretter som klinisk indisert (se pkt. 4.4). Administrering av Inrebic sammen med et fettriikt måltid kan redusere tilfeller av kvalme og oppkast.

Anbefalt dose av Inrebic er 400 mg én gang daglig.

Behandlingen kan fortsette så lenge pasienten har klinisk nytte av den. Dosemodifikasjoner vurderes ved hematologisk og ikke-hematologisk toksisitet (tabell 1). Inrebic skal seponeres hos pasienter som ikke tolererer en dose på 200 mg daglig.

Hvis en dose glemmes, skal neste dose tas påfølgende dag. Det skal ikke tas ekstra kapsler for å erstatte en glemt dose.

Dosemodifikasjoner

Dosemodifikasjoner for hematologisk toksisitet, ikke-hematologisk toksisitet og behandling av Wernickes encefalopati (WE) er vist i tabell 1.

Dosering og tiaminnivåer

Før behandlingsstart og under behandling skal tiaminnivåene fylles på hvis de er lave. Under behandling, skal tiaminnivåene vurderes regelmessig (dvs. månedlig i de første 3 månedene og deretter hver 3. måned) og som klinisk indisert (se pkt. 4.4).

Dosemodifikasjoner ved samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere

Hvis samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere ikke kan unngås, skal dosen av Inrebic reduseres til 200 mg. Pasienter skal overvåkes nøye (f.eks. minst ukentlig) med hensyn til sikkerhet (se pkt. 4.4 og 4.5).

I tilfeller hvor samtidig administrering med en sterk CYP3A4-hemmer seponeres, skal Inrebic-dosen økes til 300 mg én gang daglig i løpet av de første to ukene etter seponering av CYP3A4-hemmeren og deretter til 400 mg én gang daglig, etter hva som tolereres. Ytterligere dosejusteringer foretas etter behov, basert på monitorering av Inrebic-relatert sikkerhet og effekt.

Gjentatt doseeskalering

Hvis en bivirkning på grunn av Inrebic som fører til dosereduksjon, er kontrollert med effektiv behandling og toksisiteten har opphørt i minst 28 dager, kan dosenivået eskaleres til ett dosenivå høyere per måned opp til det opprinnelige dosenivået. Det anbefales ikke doseeskalering hvis dosereduksjonen ble foretatt på grunn av grad 4 ikke-hematologisk toksisitet, $\geq$ grad 3 alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT), eller økt total bilirubin eller tilbakevendende hematologisk toksisitet av grad 4.

Tabell 1: Dosereduksjoner ved hematologisk og ikke-hematologisk toksisitet som oppstår under behandlingen og behandling av Wernickes encefalopati

Hematologisk toksisitet	Dosereduksjon
Grad 3 trombocytopeni med aktiv blødning (blodplateverdi $< 50 \times 10^9/l$) eller grad 4 trombocytopeni (blodplateverdi $< 25 \times 10^9/l$)	Avbryt Inrebic-dosen inntil bedring til $\leq$ grad 2 (blodplateverdi $< 75 \times 10^9/l$) eller baseline. Start dosen på nytt med 100 mg daglig under den siste gitte dosen.
Grad 4 nøytropeni (absolutt nøytrofilitall [ANC] $< 0,5 \times 10^9/l$)	Avbryt Inrebic-dosen inntil bedring til $\leq$ grad 2 (ANC $< 1,5 \times 10^9/l$) eller baseline. Start dosen på nytt med 100 mg daglig under den siste gitte dosen. Vekstfaktor for granulocytter kan benyttes iht. legens vurdering (se pkt. 4.4 og 4.5).
Grad 3 og høyere anemi, transfusjon indisert (hemoglobinnivå $< 8,0$ g/dl)	Avbryt Inrebic-dosen inntil bedring til $\leq$ grad 2 (hemoglobinnivå $< 10,0$ g/dl) eller baseline. Start dosen på nytt med 100 mg daglig under den siste gitte dosen.
Nytt tilfelle av grad 4 hematologisk toksisitet	Seponering av Inrebic iht. legens vurdering.

Ikke-hematologisk toksisitet	Dosereduksjon
≥ Grad 3 kvalme, oppkast eller diaré som ikke responderer på støttebehandling innen 48 timer	Avbryt Inrebic-dosen inntil bedring til ≤ grad 1 eller baseline. Start dosen på nytt med 100 mg daglig under den siste gitte dosen.
≥ Grad 3 ALAT / ASAT (> 5,0 til 20,0 x øvre grense av normal [ULN]) eller bilirubin (> 3,0 til 10,0 ULN)	Avbryt Inrebic-dosen inntil bedring til ≤ grad 1 (ASAT / ALAT (> ULN - 3,0 x ULN) eller bilirubin (> ULN - 1,5 x ULN)) eller baseline. Start dosen på nytt med 100 mg daglig under den siste gitte dosen. Nivåene av ALAT, ASAT og bilirubin (total og direkte) monitoreres hver 2. uke i minst 3 måneder etter dosereduksjon. Ved nytt tilfelle av grad 3 eller høyere, seponeres behandlingen med Inrebic.
≥ Grad 3 amylase / lipase (> 2,0 til 5,0 x ULN)	Avbryt Inrebic-dosen inntil bedring til grad 1 (> ULN - 1,5 x ULN) eller baseline. Start dosen på nytt med 100 mg daglig under den siste gitte dosen. Nivåene av amylase/lipase monitoreres hver 2. uke i minst 3 måneder etter dosereduksjon. Ved nytt tilfelle av grad 3 eller høyere seponeres behandlingen med Inrebic.
≥ Grad 3 annen ikke-hematologisk toksisitet	Avbryt Inrebic-dosen inntil bedring til ≤ grad 1 eller baseline. Start dosen på nytt med 100 mg daglig under den siste gitte dosen.
Behandling av tiaminnivåer og Wernickes encefalopati (WE)	Dosereduksjon
For tiaminnivåer < normalt område (74 til 222 nmol/l)*, men ≥ 30 nmol/l uten tegn eller symptomer på WE	Avbryt Inrebic-behandlingen. Gi en oral dose med 100 mg tiamin daglig inntil tiaminnivåene er gjenopprettet til normalt område*. Vurder ny oppstart av Inrebic-behandling når tiaminnivåene er tilbake til det normale*.
For tiaminnivåer < 30 nmol/l uten tegn eller symptomer på WE	Avbryt Inrebic-behandlingen. Start behandling med parenteral tiamin ved terapeutiske doser inntil tiaminnivåene er gjenopprettet til normalt område*. Vurder ny oppstart av Inrebic-behandling når tiaminnivåene er tilbake til det normale*.
For tegn eller symptomer på WE uavhengig av tiaminnivåer	Seponer Inrebic-behandlingen og gi øyeblikkelig parenteral administrasjon av tiamin ved terapeutiske doser.

*det normale tiaminområdet kan variere avhengig av hvilke metoder som brukes av laboratoriet.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

For pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin-clearance [CLcr] 15 ml/min til 29 ml/min ved Cockcroft-Gault [C-G]), skal dosen reduseres til 200 mg. Ingen endring av startdosen er anbefalt for pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (CLcr 30 ml/min til 89 ml/min ved C-G). På grunn av en potensiell økning av eksponering kan pasienter med pre-eksisterende moderat nedsatt nyrefunksjon ha behov for sikkerhetsmonitorering minst hver uke, og ved behov, dosemodifikasjoner basert på bivirkninger.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til Inrebic har ikke blitt vurdert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Bruk av Inrebic hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C eller total bilirubin > 3 ganger ULN og enhver ASAT-økning) skal unngås. Endring av startdosen hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon er ikke nødvendig.

Eldre

Ingen ytterligere dosejusteringer er nødvendig hos eldre pasienter (> 65 år).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Inrebic hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Inrebic er til oral bruk.

Kapslene skal ikke åpnes, knuses eller tygges. De skal svelges hele, helst med vann, og kan tas med eller uten mat. Administrering sammen med et fettrikt måltid kan redusere forekomsten av kvalme og oppkast, det er derfor anbefalt å ta dem med mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Graviditet (se pkt. 4.6)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Encefalopati, inkludert Wernickes encefalopati

Tilfeller med alvorlig og dødelig encefalopati, inkludert Wernickes, er rapportert hos pasienter som bruker Inrebic. Wernickes encefalopati betraktes som en nevrologisk nødsituasjon som følge av tiamin (vitamin B1)-mangel. Tegn og symptomer på Wernickes encefalopati kan inkludere ataksi, endring i mental status og oftalmoplegi (f.eks. nystagmus, diplopi). Ved endringer i mental status, forvirring eller hukommelsessvikt skal potensiell encefalopati, inkludert Wernickes, vurderes, og det skal sørges for en fullstendig vurdering, inkludert nevrologisk undersøkelse, kontroll av tiaminnivåer og bildediagnostikk (se pkt. 4.2 og 4.8).

Tiaminnivåer og ernæringsstatus hos pasienter skal vurderes før start av behandling med Inrebic, regelmessig under behandlingen (f.eks. månedlig i de første 3 månedene og deretter hver 3. måned), og som klinisk indisert. Inrebic-behandling skal ikke startes hos pasienter med tiaminmangel. Før behandlingsstart og under behandlingen skal tiaminnivåene fylles på hvis de er lave. Ved mistanke om encefalopati, skal Inrebic-behandlingen seponeres umiddelbart og parenteral tiaminbehandling startes samtidig som det gjøres en vurdering for alle mulige årsaker. Pasientene skal overvåkes inntil symptomene har opphørt eller blitt bedre og tiaminnivåene har normalisert seg (se pkt. 4.2 og 4.8).

Anemi, trombocytopeni og nøytropeni

Behandling med Inrebic kan forårsake anemi, trombocytopeni og nøytropeni. Fullstendig blodtelling skal innhentes ved baseline, regelmessig under behandlingen og som klinisk indisert (se pkt. 4.2 og 4.8). Inrebic har ikke blitt undersøkt hos pasienter med blodplateverdi < 50 x 10⁹/l og ANC < 1,0 x 10⁹/l ved baseline.

Anemi

Anemi forekommer vanligvis i løpet av de første 3 månedene av behandlingen. Pasienter med et hemoglobinnivå under 10,0 g/dl ved start av behandling er mer utsatte for å utvikle anemi av grad 3

eller høyere i løpet av behandlingen og skal overvåkes nøye (f.eks. én gang ukentlig den første måneden til hemoglobinnivåene bedrer seg). Pasienter som utvikler anemi, kan ha behov for blodoverføring. Vurder dosereduksjon hos pasienter som utvikler anemi, spesielt for de som blir avhengig av overføring av røde blodceller (se pkt. 4.2 og 4.8).

Trombocytopeni

Trombocytopeni forekommer vanligvis i løpet av de første 3 månedene av behandlingen. Pasienter med lav blodplateverdi ($< 100 \times 10^9/l$) ved start av behandling er mer utsatt for å utvikle trombocytopeni av grad 3 eller høyere i løpet av behandlingen og skal nøye overvåkes nøye (f.eks. én gang ukentlig den første måneden til blodplateverdien bedrer seg) (se pkt. 4.2 og 4.8).

Trombocytopeni er generelt reversibel og behandles vanligvis med støttebehandling, som doseavbrudd, dosereduksjon og/eller ved behov, blodplateoverføringer. Pasienter skal informeres om den økte risikoen for blødning forbundet med trombocytopeni.

Nøytropeni

Nøytropeni var generelt reversibel og ble behandlet ved midlertidig avbrudd av Inrebic-behandlingen (se pkt. 4.2 og 4.8)

Gastrointestinale hendelser

Kvalme, oppkast og diaré er blant de hyppigste bivirkningene hos pasienter behandlet med Inrebic. De fleste bivirkningene er av grad 1 eller 2 og forekommer vanligvis i løpet av de første 2 behandlingsukene. Vurder å gi passende profylaktisk antiemetisk behandling (f.eks. 5-HT₃-reseptorantagonister) i løpet av Inrebic-behandlingen. Diaré skal behandles med antidiarroika med det samme de første symptomene oppstår. I tilfeller med kvalme, oppkast og diaré av grad 3 eller høyere som ikke responderer på støttebehandling innen 48 timer, skal dosen av Inrebic avbrytes inntil bedring til grad 1 eller lavere/baseline. Dosen skal startes på nytt med 100 mg daglig under den siste gitte dosen. Tiaminnivåene skal overvåkes og fylles på etter behov (se pkt. 4.2 og 4.8).

Levertoksisitet

Forhøyede nivåer av ALAT og ASAT er rapportert ved Inrebic-behandling, og ett tilfelle av leversvikt er rapportert. Pasienter skal monitoreres med hensyn til leverfunksjon ved baseline, minst én gang månedlig i løpet av de første 3 månedene, regelmessig under behandlingen og som klinisk indisert. Ved observert toksisitet skal pasienter monitoreres minst hver 2. uke inntil bedring. Forhøyede ALAT- og ASAT-nivåer var generelt reversible ved dosemodifikasjoner eller permanent seponering av behandlingen (se pkt. 4.2 og 4.8).

Forhøyet amylase/lipase

Forhøyet amylase og/eller lipase er rapportert ved Inrebic-behandling, og ett tilfelle av pankreatitt er rapportert. Pasienter skal monitoreres med hensyn til amylase og lipase ved baseline, minst én gang månedlig i løpet av de første 3 månedene, regelmessig under behandlingen og som klinisk indisert. Ved observert toksisitet skal pasienten overvåkes minst hver 2. uke inntil bedring. Ved amylase og/eller lipase grad 3 eller høyere anbefales dosemodifikasjoner (se pkt. 4.2 og 4.8).

Forhøyet kreatinin

Forhøyet kreatinin er rapportert ved Inrebic-behandling (se pkt. 4.8). Pasientenes kreatininnivå skal monitoreres ved baseline, minst én gang månedlig i løpet av de første 3 månedene, regelmessig under behandlingen og som klinisk indisert. Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance [CL_{cr}] 15 ml/min til 29 ml/min ved Cockcroft-Gault [C-G]) anbefales dosemodifikasjoner (se pkt. 4.2).

Interaksjoner

Samtidig bruk av Inrebic med sterke CYP3A4-hemmere øker Inrebic-eksponeringen. Økt eksponering av Inrebic kan øke risikoen for bivirkninger. I stedet for sterke CYP3A4-hemmere, vurder alternative behandlinger som ikke sterkt hemmer CYP3A4-aktiviteten. Hvis sterke CYP3A4-hemmere ikke kan erstattes, skal dosen av Inrebic reduseres ved administrering sammen med sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol, ritonavir). Pasienter skal monitoreres nøye (f.eks. minst ukentlig) med hensyn til sikkerhet. Forlenget ko-administrasjon av en moderat CYP3A4-hemmer kan kreve tett sikkerhetsmonitorering og, dersom nødvendig, endringer i dosering basert på bivirkninger (se pkt. 4.2 og 4.5).

Legemidler som samtidig hemmer CYP3A4 og CYP2C19 (f.eks. flukonazol, fluvoksamin) eller kombinasjonen av CYP3A4- og CYP2C19-hemmere, kan øke Inrebic-eksponeringen. Derfor kan det hende at pasienter som samtidig tar legemidler som hemmer både CYP3A4 og CYP2C19, trenger en mer intensiv sikkerhetsovervåkning og muligens justering av Inrebic-dosen basert på bivirkningene (se pkt. 4.2 og 4.5).

Legemidler som sterkt eller moderat induserer CYP3A4 (f.eks. fenytoin, rifampicin, efavirenz) kan redusere Inrebic-eksponeringen og skal unngås hos pasienter som får Inrebic (se pkt. 4.5).

Hvis Inrebic skal brukes i kombinasjon med substrat av CYP3A4 (f.eks. midazolam, simvastatin), CYP2C19 (f.eks. omeprazol, S-mefenytin) eller CYP2D6 (f.eks. metoprolol, dekstrometorfan), skal det etter behov foretas dosemodifikasjoner av samtidig administrerte legemidler med nøye monitorering av sikkerhet og effekt (se pkt. 4.5).

Hvis Inrebic skal brukes i kombinasjon med legemidler som skilles ut renalt via organisk kationtransportør (OCT)2 og multidrug- og toksinekskuderende transportør (MATE)1/2-K (f.eks. metformin), skal det utvises varsomhet og nødvendig dosejustering skal foretas etter behov (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av hematopoietiske vekstfaktorer med Inrebic er ikke undersøkt. Sikkerhet og effekt av disse ko-administrasjonene er ikke kjent (se pkt. 4.5 og 4.2).

Alvorlige kardiovaskulære hendelser (MACE)

I en stor, randomisert, aktivt kontrollert studie med tofacitinib (en annen JAK-hemmer) hos pasienter i alderen 50 år og eldre med revmatoid artritt og minst en ekstra kardiovaskulær risikofaktor ble det observert en høyere forekomst av alvorlige kardiovaskulære hendelser (MACE), definert som kardiovaskulær død, ikke-fatalt hjerteinfarkt (MI) og ikke-fatalt hjerneslag, med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmere.

Hendelser med MACE er rapportert hos pasienter som fikk Inrebic. Før oppstart eller fortsatt behandling med Inrebic bør nytte og risiko for den enkelte pasienten vurderes, særlig hos pasienter som er 65 år og eldre, pasienter som er, eller tidligere har vært storrykere og pasienter med tidligere aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom eller som har andre kardiovaskulære risikofaktorer.

Trombose

I en stor, randomisert, aktivt kontrollert studie med tofacitinib (en annen JAK-hemmer) hos pasienter i alderen 50 år og eldre med revmatoid artritt og minst en ekstra kardiovaskulær risikofaktor ble det observert en doseavhengig høyere forekomst av venøse tromboemboliske hendelser (VTE), inkludert dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE), med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmere.

Hendelser med dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE) er rapportert hos pasienter som fikk Inrebic. Før oppstart eller fortsatt behandling med Inrebic bør nytte og risiko for den enkelte pasienten vurderes, særlig hos pasienter med kardiovaskulære risikofaktorer (se også pkt. 4.4 «Alvorlige kardiovaskulære hendelser (MACE)»).

Hos pasienter med andre kjente risikofaktorer for VTE enn kardiovaskulære faktorer eller risiko for malignitet, bør Inrebic brukes med forsiktighet. Andre risikofaktorer for VTE enn kardiovaskulære faktorer eller risiko for malignitet inkluderer tidligere VTE, pasienter som gjennomgår større kirurgiske inngrep, immobilisering, bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler eller hormonbehandling og arvelige koagulasjonsforstyrrelser.

Pasienter bør revurderes med jevne mellomrom under behandling med Inrebic for å vurdere endringer i VTE-risiko.

Pasienter med tegn og symptomer på VTE skal vurderes umiddelbart og Inrebic skal seponeres hos pasienter med mistenkt VTE, uavhengig av dose.

Sekundære maligniteter

I en stor, randomisert, aktivt kontrollert studie med tofacitinib (en annen JAK-hemmer) hos pasienter i alderen 50 år og eldre med revmatoid artritt og minst en ekstra kardiovaskulær risikofaktor ble det observert en høyere forekomst av maligniteter, særlig lungekreft, lymfom og ikke-melanom hudkreft (NMSC), med tofacitinib sammenlignet med TNF-hemmere.

Lymfom og andre maligniteter er rapportert hos pasienter som fikk JAK-hemmere, inkludert Inrebic. Før oppstart eller fortsatt behandling med Inrebic bør nytte og risiko for den enkelte pasienten vurderes, særlig hos pasienter som er 65 år og eldre og pasienter som er, eller tidligere har vært storøykere.

Spesielle populasjoner

Eldre

Erfaring i aldersgruppen 75 år og eldre er begrenset. I kliniske studier var 13,8 % (28/203) av pasientene som ble behandlet med Inrebic 75 år og eldre, og alvorlige bivirkninger og bivirkninger som førte til seponering av behandlingen, forekom hyppigere.

Hjelpestoffer

Inrebic kapsler inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av andre legemidler på fedratinib

Fedratinib metaboliseres av flere CYP-er *in vitro*, med det predominante bidraget fra CYP3A4 og med et mindre bidrag fra CYP2C19 og flavin-holdige monooksygenaser (FMO-er).

Sterke og moderate CYP3A4-hemmere

Samtidig bruk av ketokonazol (sterk CYP3A4-hemmer: 200 mg to ganger daglig) med en enkeltdose fedratinib (300 mg) økte arealet under plasmakonsentrasjonstidskurven fra tid null til uendelig (AUC_{inf}) for fedratinib med omtrent 3 ganger (se pkt. 4.2.).

Basert på fysiologisk baserte farmakokinetiske (PBPK) simuleringer kan man forutsi at samtidig administrasjon av moderate CYP3A4-hemmere, erytromycin (500 mg tre ganger daglig) eller diltiazem (120 mg to ganger daglig), med fedratinib 400 mg én gang daglig vil øke fedratinib AUC ved steady-state og 1,1. Bivirkninger som følge av forlenget ko-administrasjon av en moderat CYP3A4-hemmer kan ikke utelukkes.

Samtidig hemming av CYP3A4 og CYP2C19

Samtidig administrering av flukonazol (hemmer både CYP3A4 og CYP2C19, 200 mg én gang daglig) med en enkeltdose med fedratinib (100 mg) økte fedratinibs AUC_{inf} 1,7 ganger.

Basert på PBPK-simuleringer forventes det at samtidig administrering av flukonazol (200 mg én gang daglig) med fedratinib 400 mg én gang daglig øker fedratinibs AUC ved steady-state 1,5 ganger.

På grunn av den potensielle økningen i eksponering for fedratinib kan det hende at pasienter som samtidig tar legemidler som hemmer både CYP3A4 og CYP2C19, trenger en mer intensiv sikkerhetsovervåking og muligens justering av Inrebic-dosen basert på bivirkningene (se pkt. 4.2).

Sterke og moderate CYP3A-induktorer

Samtidig administrering av rifampicin (sterk CYP3A4-induktor: 600 mg én gang daglig) eller efavirenz (moderat CYP3A4-induktor: 600 mg én gang daglig) med en enkeltdose av fedratinib (500 mg) reduserte AUC_{inf} for fedratinib med henholdsvis 80 % og 50 %.

Protonpumpehemmere

Samtidig administrering av pantoprazol (protonpumpehemmer: 40 mg daglig) med en enkeltdose av fedratinib (500 mg) økte AUC_{inf} for fedratinib i klinisk ubetydelig grad (1,15 ganger). Det er derfor ikke forventet at en økning i gastrisk pH vil ha en klinisk relevant effekt på fedratinib-eksponering, og ingen dosejustering er nødvendig for samtidig bruk av fedratinib med legemidler som øker gastrisk pH.

Effekt av fedratinib på andre legemidler

Effekt på enzymer: CYP3A4, CYP2C19 eller CYP2D6-substrater

Samtidig bruk av fedratinib med CYP3A4-substratet midazolam (2 mg), CYP2C19-substratet omeprazol (20 mg), og CYP2D6-substratet metoprolol (100 mg), øker AUC_{inf} for midazolam, omeprazol og metoprolol henholdsvis 3,8, 2,8 og 1,8 ganger og maksimal konsentrasjon (C_{maks}) henholdsvis 1,8, 1,1 og 1,6 ganger. Doseendring av CYP3A4-, CYP2C19- eller CYP2D6-substrater skal derfor foretas etter behov under nøye monitorering av sikkerhet og effekt.

Effekt på transportører

I *in vitro*-studier hemmer fedratinib P-glykoprotein (P-gp), brystkreftresistensprotein (BCRP), MATE1, MATE2-K, organisk aniontransportør-polypeptid (OATP)1B1, OATP1B3 og OCT2. Samtidig administrering av en enkeltdose av fedratinib (600 mg) sammen med en enkeltdose av digoksin (substrat for P-gp: 0,25 mg), rosuvastatin (substrat for OATP1B1/1B3 og BCRP: 10 mg), og metformin (substrat for OCT2 og MATE1/2-K: 1000 mg) hadde ingen klinisk relevant effekt på AUC_{inf} for digoksin, rosuvastatin, og metformin. Ved samtidig bruk av fedratinib ble renal clearance av metformin redusert med 36 %. Den glukosesenkende farmakodynamiske effekten av metformin ved samtidig bruk av fedratinib ser ut til å være redusert, med 17 % høyere AUC_{0-3t} for glukose. Varsomhet skal utvises og dosejusteringer skal foretas etter behov, spesielt for legemidler som skilles ut renalt via OCT2 og MATE1/2-K.

Hematopoietiske vekstfaktorer

Samtidig bruk av hematopoietiske vekstfaktorer og fedratinib er ikke undersøkt. Det er ikke kjent om JAK-hemming av fedratinib reduserer effekten av hematopoietiske vekstfaktorer eller om de hematopoietiske vekstfaktorene påvirker effekten av fedratinib (se pkt. 4.2 og 4.4.)

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder/prevensjon

Kvinner som kan bli gravide skal rådes til å unngå å bli gravide i løpet av behandlingen med Inrebic og til å bruke sikker prevensjon under behandlingen med Inrebic og i minst 1 måned etter siste dose.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av Inrebic hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Eksponeringen i disse studiene var lavere enn human eksponering ved anbefalt dose. Basert på virkningsmekanismen kan Inrebic gi fosterskader. Inrebic tilhører en klasse av legemidler, JAK-hemmere, som har blitt vist å forårsake embryoføtal dødelighet og teratogenitet ved klinisk relevant eksponering hos drektige rotter og kaniner. Inrebic er kontraindisert under graviditet (se pkt. 4.3). Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandlingen og i minst 1 måned etter siste dose. Hvis Inrebic brukes under graviditet, eller hvis pasienten blir gravid samtidig som hun behandles med dette legemidlet, skal pasienten informeres om den potensielle faren for fosteret.

Amming

Det er ukjent om fedratinib/metabolitter skilles ut i morsmelk hos mennesker. Risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes.

Kvinner skal ikke amme under behandling med Inrebic og i minst 1 måned etter siste dose av Inrebic.

Fertilitet

Det finnes ingen data på effekten av fedratinib på fertilitet hos mennesker. Det finnes ingen data vedrørende effekt på fertilitet hos dyr ved klinisk relevante eksponeringsnivåer (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Inrebic har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som opplever svimmelhet etter å ha tatt Inrebic, skal avstå fra å kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den totale sikkerhetsinformasjonen for Inrebic ble vurdert hos 608 pasienter som fikk kontinuerlige doser av Inrebic i kliniske fase 1-, 2- og 3-studier.

Primær eller sekundær myelofibrose (JAKARTA, JAKARTA2, ARD11936)

I kliniske studier av pasienter med primær myelofibrose (MF), post polycytæmia vera myelofibrose (post-PV MF) eller post essensiell trombocytæmi myelofibrose (post-ET MF) behandlet med Inrebic 400 mg (N = 203), inkludert pasienter som tidligere var eksponert for ruxolitinib (N = 97; JAKARTA2), var median eksponering 35,6 uker (område 0,7 til 114,6 uker), og median antall sykluser (1 syklus = 28 dager) som ble igangsatt var 9 sykluser. 63 % av 203 pasienter ble eksponert i 6 måneder eller lenger, og 38 % ble eksponert i 12 måneder eller lenger.

Blant de 203 pasientene med MF som ble behandlet med en 400 mg dose av Inrebic i kliniske studier, var de hyppigste ikke-hematologiske bivirkningene diaré (67,5 %), kvalme (61,6 %) og oppkast (44,8 %). De hyppigste hematologiske bivirkningene var anemi (99,0 %) og trombocytopeni (68,5 %) basert på laboratorieverdier (tabell 2). De hyppigste alvorlige bivirkningene hos MF-pasienter behandlet med 400 mg var anemi (2,5 % basert på rapporterte bivirkninger og ikke laboratorieverdier) og diaré (1,5 %). Permanent seponering på grunn av bivirkning uansett årsak forekom hos 24 % av pasientene som fikk 400 mg Inrebic.

Bivirkningstabell

Bivirkninger fra kliniske studier for hele behandlingsperioden (tabell 2) er oppført etter MedDRA organklasser. Innenfor hvert organklasser er bivirkningene rangert etter frekvens med de

hyppigste reaksjonene først. Frekvenser defineres som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 2: Alle bivirkninger etter organklasser og foretrukne termer

Organklasser	Bivirkninger	Alle grader hyppighet
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Urinveisinfeksjon	Svært vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi ^a	Svært vanlige
	Trombocytopeni ^a	Svært vanlige
	Nøytropeni ^a	Svært vanlige
	Blødning ^b	Svært vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Økt lipase ^a	Svært vanlige
	Økt amylase ^a	Svært vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svært vanlige
	Wernickes encefalopati	Vanlige
	Svimmelhet	Vanlige
Karsykdommer	Hypertensjon	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Svært vanlige
	Oppkast	Svært vanlige
	Kvalme	Svært vanlige
	Forstoppelse	Svært vanlige
	Dyspepsi	Vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	Økt ALAT ^a	Svært vanlige
	Økt ASAT ^a	Svært vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Skjelettsmerter	Vanlige
	Muskelkramper	Svært vanlige
	Smerter i ekstremiteter	Vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier	Økt kreatinin i blod ^a	Svært vanlige
	Dysuri	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue/ asteni	Svært vanlige
Undersøkelser	Økt vekt	Vanlige

MedDRA = Medical dictionary of regulatory activities

SMQ = Standardized MedDRA Query (en gruppering av flere MedDRA-foretrukne termer for å fange et medisinsk begrep).

^a Frekvens er basert på laboratorieverdi.

^b Blødning inkluderer enhver type som er assosiert med trombocytopeni og som krever klinisk intervensjon. Blødning evalueres ved bruk av MedDRA SMQ blødningsvilkår (bredt omfang).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Encefalopati, inkludert Wernickes encefalopati

Det er rapportert alvorlige tilfeller av encefalopati, inkludert 1 etablert tilfelle av Wernickes, hos 1,3 % (8/608) av pasientene som ble behandlet med Inrebic i kliniske studier; 7 pasienter tok 500 mg Inrebic

daglig før det ble gjort nevrologiske funn og de hadde predisponerende faktorer, slik som feilernæring, gastrointestinale bivirkninger og andre risikofaktorer som kunne føre til tiaminmangel. En pasient som ble behandlet med 400 mg Inrebic fikk fastslått hepatisk encefalopati. De fleste hendelsene opphørte med noen resterende nevrologiske symptomer, inkludert hukommelsestap, kognitiv svikt og svimmelhet, unntatt ett fatalt tilfelle (1/608; 0,16 %). Dette var en pasient med hode- og halskreft, hjernemetastase, spisevansker og vekttap som fikk fedratinib 500 mg i en studie for en annen indikasjon (se pkt. 4.2 og 4.4 for veiledning om monitorering og behandling og pkt. 4.9).

Gastrointestinal toksisitet

Kvalme, oppkast og diaré er også blant de hyppigste bivirkningene hos Inrebic-behandlede pasienter. Hos MF-pasienter som ble behandlet med 400 mg Inrebic, forekom diaré hos 68 % av pasientene, kvalme hos 62 % av pasientene og oppkast hos 45 % av pasientene. Diaré, kvalme og oppkast av grad 3 forekom hos henholdsvis 5 %, 0,5 % og 2 % av pasientene. Median tid til første forekomst av noen grad av kvalme, oppkast og diaré var 2 dager, hvor 75 % av tilfellene oppsto innen 3 uker etter start av behandling. Doseavbrytelse og -reduksjon på grunn av gastrointestinal toksisitet ble rapportert hos henholdsvis 11 % og 9 % av pasientene. Permanent seponering av 400 mg Inrebic på grunn av gastrointestinal toksisitet forekom hos 4 % av pasientene (se pkt. 4.2 og 4.4 for veiledning om monitorering og behandling).

Anemi

Hos pasienter med primær eller sekundær myelofibrose som ble behandlet med 400 mg Inrebic, utviklet 52 % av pasientene anemi av grad 3. Median tid til første hendelse med anemi av grad 3 var ca. 60 dager, hvor 75 % av tilfellene oppsto innen 4 måneder etter start av behandling. 58 % av pasientene som ble behandlet med 400 mg Inrebic fikk transfusjon av røde blodceller, og permanent seponering av 400 mg Inrebic på grunn av anemi forekom hos 1,5 % av pasientene (se pkt. 4.2 og 4.4 for veiledning om monitorering og behandling).

Trombocytopeni

Hos pasienter med primær eller sekundær myelofibrose som ble behandlet med 400 mg Inrebic, utviklet henholdsvis 14 % og 9 % av pasientene trombocytopeni av grad 3 og grad 4. Median tid til første hendelse med trombocytopeni av grad 3 eller 4 var ca. 70 dager, hvor 75 % av tilfellene oppsto innen 7 måneder etter start av behandling. 9 % av pasientene som ble behandlet med 400 mg Inrebic fikk blodplateoverføring. Blødning (forbundet med trombocytopeni) som krevde klinisk intervensjon, forekom hos 11 % av pasientene. Permanent seponering av behandlingen på grunn av trombocytopeni forekom hos 3 % av pasientene (se pkt. 4.2 og 4.4 for veiledning om monitorering og behandling).

Nøytropeni

Nøytropeni grad 4 forekom hos 3,5 % av pasientene, og doseavbrudd på grunn av nøytropeni ble rapportert hos 0,5 % av pasientene (se pkt. 4.2 og 4.4 for veiledning om monitorering og behandling).

Levertoksisitet

Forhøyet ALAT og ASAT (alle grader) forekom hos henholdsvis 52 % og 59 %, ved grad 3 eller 4 hos henholdsvis 3 % og 2 % av pasientene som ble behandlet med 400 mg Inrebic. Median tid til første hendelse med forhøyet transaminase av enhver grad var ca. 1 måned, hvor 75 % av tilfellene oppsto innen 3 måneder etter start av behandling (se pkt. 4.2 og 4.4 for veiledning om monitorering og behandling).

Forhøyet amylase/lipase

Forhøyet amylase og/eller lipase (alle grader) forekom hos henholdsvis 24 % og 40 % av MF-pasientene som ble behandlet med Inrebic. De fleste av disse hendelsene var av grad 1 eller 2, med grad 3/4 hos henholdsvis 2,5 % og 12 % (se pkt. 4.2). Median tid til første hendelse av enhver grad av forhøyet amylase eller lipase var 16 dager, hvor 75 % av tilfellene oppsto innen 3 måneder etter start av behandling. Permanent seponering av behandlingen på grunn av forhøyet amylase og/eller lipase forekom hos 1,0 % av pasientene som fikk 400 mg Inrebic (se pkt. 4.2 og 4.4 for veiledning om monitorering og behandling).

Forhøyet kreatinin

Forhøyet kreatinin (alle grader) forekom hos 74 % av MF-pasientene som fikk 400 mg Inrebic. Disse økningene var overveiende asymptomatiske hendelser av grad 1 eller 2, med økninger av grad 3 observert hos 3 % av pasientene. Median tid til første forekomst av enhver grad av forhøyet kreatinin var 27 dager, hvor 75 % av tilfellene oppsto innen 3 måneder etter start av behandling. Doseavbrytelse og -reduksjon på grunn av forhøyet kreatinin ble rapportert hos henholdsvis 1 % og 0,5 % av pasientene. Permanent seponering av behandlingen på grunn av forhøyet kreatinin forekom hos 1,5 % av pasientene som fikk 400 mg Inrebic (se pkt. 4.2 og 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er begrenset erfaring med overdosering av Inrebic. Under kliniske studier med Inrebic hos myelofibrosepasienter ble dosene eskalert opp til 600 mg daglig inkludert en utilsiktet overdose på 800 mg. Ved doser over 400 mg hadde gastrointestinal toksisitet, fatigue og svimmelhet samt anemi og trombocytopeni en tendens til å forekomme hyppigere. I samlede kliniske studiedata ble encefalopati, inkludert Wernickes encefalopati, forbundet med doser på 500 mg. I tilfelle overdosering skal det ikke gis ytterligere Inrebic, pasienten skal overvåkes klinisk og støttebehandling gis som klinisk indisert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01EJ02

Virkningsmekanisme

Fedratinib er en kinasehemmer med aktivitet mot villtype og mutasjonsaktivert Janus kinase 2 (JAK2) og FMS-lignende tyrosinkinase 3 (FLT3). Fedratinib er en selektiv JAK2-hemmer med høyere hemmingsaktivitet overfor JAK2 enn overfor JAK1, JAK3 og TYK2. Fedratinib reduserte JAK2-mediert fosforylering av signaltransduser og aktivering av transkripsjon (STAT3/5)-proteiner, og virket hemmende på malign celleproliferasjon *in vitro* og *in vivo*.

Farmakodynamiske effekter

Fedratinib hemmer cytokinindusert signaltransduser og aktivering av transkripsjon (STAT)3-fosforylering i fullblod fra myelofibrosepasienter. Administrering av en enkeltdose på 300, 400 eller 500 mg fedratinib resulterte i maksimal hemming av STAT3-fosforylering omtrent 2 timer etter dosering, med verdier returnert til nær baseline ved 24 timer. Tilsvarende nivåer av hemming ble oppnådd ved steady-state PK på dag 15 av syklus 1 etter administrering av 300, 400 eller 500 mg fedratinib per dag.

Klinisk effekt og sikkerhet

To kliniske nøkkelstudier (JAKARTA og JAKARTA2) ble utført hos pasienter med myelofibrose. JAKARTA var en randomisert, placebokontrollert fase 3-studie hos pasienter som var JAK-hemmer-naive. JAKARTA2 var en enkelt-arm studie hos pasienter som hadde blitt behandlet med ruxolitinib.

JAKARTA: JAK-hemmer-naive myelofibrosepasienter

JAKARTA var en dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert fase 3-studie hos pasienter med intermediær-2 eller høyrisiko myelofibroose, post-polycytemia vera myelofibroose eller post-essensiell trombocytomi myelofibroose med splenomegali og blodplateverdi $\geq 50 \times 10^9/l$. Totalt 289 pasienter ble randomisert til å motta enten Inrebic 500 mg (N = 97), 400 mg (N = 96) eller placebo (N = 96) én gang daglig i minst 24 uker (6 x 28 dagers sykluser). Placebopasienter kunne bytte over til aktiv behandling etter 24 uker. Dosen på 400 mg ble tilsynelatende bedre tolerert enn dosen på 500 mg. Færre pasienter i 400 mg-armen rapporterte TEAE-er (behandlingsavhengige bivirkninger) av grad 3 eller 4, TEAE-er som førte til dosereduksjon eller doseavbrudd, og TEAE-er som førte til permanent behandlingsseponering. Femtini prosent (59 %) av pasientene var menn og median alder var 65 år (område 27 til 86 år), der 40 % av pasientene var mellom 65 og 74 år, og 11 % av pasientene var minst 75 år. Sekstifire prosent (64 %) av pasientene hadde primær MF, 26 % hadde post-polycytemia vera MF og 10 % hadde post-essensiell trombocytomi MF. Femtito prosent (52 %) av pasientene hadde intermediær-2 risiko og 48 % hadde høyrisiko sykdom. Median hemoglobinverdi ved baseline var 10,2 g/dl (område 4,5 til 17,4 g/dl). Median blodplateverdi var $213,5 \times 10^9/l$ (område 23,0 til $1155,0 \times 10^9/l$), 16,3 % av pasientene hadde blodplateverdi $< 100 \times 10^9/l$ og 83,7 % av pasientene hadde blodplateverdi $\geq 100 \times 10^9/l$. Pasientene hadde median palperbar miltlengde på 15 cm (område 4 til 40 cm) ved baseline og median miltvolum som målt med magnetresonanstomografi (MR) eller computertomografi (CT) på 2568,0 ml (område 316 til 8244 ml) ved baseline. (Median for normalt miltvolum er omtrent 215 ml.)

Det primære effektendepunktet var andelen av pasienter som oppnådde ≥ 35 % reduksjon fra baseline i miltvolum ved uke 24 (utgangen av syklus 6), som målt med MR eller CT og bekreftet 4 uker senere.

Det viktigste sekundære endepunktet var andelen av pasienter med ≥ 50 % reduksjon i total symptomskår (TSS) fra baseline til utgangen av syklus 6, som målt med modifisert vurderingsskjema for myelofibrosesyntomer (Myelofibrosis Symptoms Assessment Form, MFSAF) v2.0 dagbok.

Analyser av reduksjon i miltvolum er presentert i tabell 3.

Tabell 3: Prosentandel av pasienter som oppnådde miltvolumreduksjon fra baseline til utgangen av syklus 6 i fase 3-studien, JAKARTA (ITT-populasjon).

Miltvolum og miltstørrelse ved utgangen av syklus 6	Inrebic 400 mg N = 96 n (%)	Placebo N = 96 n (%)
Miltvolum		
Antall (%) pasienter med miltvolumreduksjon på 35 % eller mer ved utgangen av syklus 6	45 (46,9)	1 (1,0)
95 % konfidensintervall	36,9; 56,9	0,0; 3,1
p-verdi	$p < 0,0001$	
Antall (%) pasienter med miltvolumreduksjon på 35 % eller mer ved utgangen av syklus 6 (med oppfølgingsskanning 4 uker senere)	35 (36,5)	1 (1,0)
95 % konfidensintervall	26,8; 46,1	0,0; 3,1
p-verdi	$p < 0,0001$	

En høyere andel av pasientene i gruppen som fikk 400 mg Inrebic oppnådde ≥ 35 % reduksjon i miltvolum fra baseline uavhengig av tilstedeværelse eller fravær av JAK^{V617F}-mutasjon.

Basert på Kaplan-Meier estimater, var median varighet av miltrespons 18,2 måneder for gruppen som fikk Inrebic 400 mg.

Modifisert MFSAF inkluderte 6 hoved MF-assosierte symptomer: nattesvette, kløe, abdominalt ubehag, tidlig metthet, smerter under ribbeina på venstre side, og bein- eller muskelsmerter. Symptomene ble målt på en skala fra 0 (fraværende) til 10 (verst tenkelige).

Prosentandelen av pasienter (95 % konfidensintervall) med ≥ 50 % reduksjon i TSS ved utgangen av syklus 6 var 40,4 % (36/89, 95 % KI: 30,3 %; 50,6 %) i Inrebic 400 mg-armen og 8,6 % (7/81, 95 % KI: 2,5 %; 14,8 %) i placebo-armen.

JAKARTA2: Myelofibrosepasienter tidligere behandlet med ruxolitinib

JAKARTA2 var en multisenter, åpen, enkelt-arm studie hos pasienter tidligere eksponert for ruxolitinib med diagnose intermediær-1 med symptomer, intermediær-2 eller høyrisiko primær myelofibrose, post polycytemia vera myelofibrose eller post-essensiell trombocytomi myelofibrose med splenomegali og blodplateverdi $\geq 50 \times 10^9/l$. Totalt 97 pasienter som var tungt behandlet (79 % av pasientene hadde mottatt ≥ 2 tidligere behandlinger og 13 % hadde mottatt ≥ 4 tidligere behandlinger), ble inkludert og startet behandling med Inrebic 400 mg én gang daglig og tillatt doseøkning opptil 600 mg. Femtifem prosent (55 %) av pasientene var menn og median alder var 67 år (område 38 til 83 år), der 46 % av pasientene var mellom 65 og 74 år og 17 % av pasientene var minst 75 år. Femtifem prosent (55 %) av pasientene hadde primær MF, 26 % hadde post-polycytemia vera MF og 19 % hadde post-essensiell trombocytomi MF. Seksten prosent (16 %) av pasientene hadde intermediær-1 med symptomer, 49 % hadde intermediær-2 og 35 % hadde høyrisiko sykdom. Median hemoglobinverdi ved baseline var 9,8 g/dl (område 6,8 til 15,3 g/dl). Median blodplateverdi var $147,0 \times 10^9/l$ (område 48,0 til $929,0 \times 10^9/l$) ved baseline, 34,0 % av pasientene hadde blodplateverdi $< 100 \times 10^9/l$ og 66,0 % av pasientene hadde blodplateverdi $\geq 100 \times 10^9/l$. Pasientene hadde median palperbar miltlengde på 18 cm (område 5 til 36 cm) ved baseline og median miltvolum som målt med magnetresonanstomografi (MR) eller computertomografi (CT) på 2893,5 ml (område 737 til 7815 ml) ved baseline.

Median varighet av tidligere eksponering for ruxolitinib var 10,7 måneder (område 0,1 til 62,4 måneder). Syttien prosent (71 %) av pasientene hadde mottatt en dose på enten 30 mg eller 40 mg ruxolitinib daglig før de ble med i studien.

Det primære effektendepunktet var andelen av pasienter som oppnådde ≥ 35 % reduksjon i miltvolum fra baseline til utgangen av syklus 6, som målt med MR eller CT.

For det primære endepunktet var prosentandelen av pasienter (95 % konfidensintervall) som oppnådde ≥ 35 % reduksjon i miltvolum ved MR eller CT ved 400 mg dose ved utgangen av syklus 6 22,7 % (22/97, 95 % KI: 14,8 %; 32,3 %).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Inrebic i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen for behandling av myelofibrose (MF) (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Fedratinib 300 mg til 500 mg én gang daglig (0,75 til 1,25 ganger anbefalt dose på 400 mg) resulterer i en doseproporsjonal økning over doseintervallet i geometrisk gjennomsnitt av C_{maks} for fedratinib og arealet under plasmakonsentrasjonstidskurven (AUC_{tau}). Gjennomsnittlig steady-state nivå oppnås innen 15 dager med daglig dosering. Gjennomsnittlig akkumuleringsratio er tilsvarende hos voksne pasienter med primær MF, post-PV MF eller post-ET MF, i området 3- til 4-doblet.

Ved en dose på 400 mg én gang daglig er det geometriske gjennomsnittet (variasjonskoeffisient, % CV) av fedratinib $C_{maks,ss}$ 1804 ng/ml (49 %) og $AUC_{tau,ss}$ er 26870 ng.time/ml (43 %) hos pasienter med myelofibrose.

Etter peroral administrering av 400 mg én gang daglig, absorberes fedratinib hurtig, og C_{maks} ved steady-state oppnås etter 3 timer (område: 2 til 4 timer). Basert på en human massebalansestudie er oral absorpsjon av fedratinib estimert til omtrent 63-77 %.

Et måltid med lavt fett- og kaloriinnhold (totalt 162 kalorier: 6 % fra fett, 78 % fra karbohydrater og 16 % fra protein) eller et måltid med høyt fett- og kaloriinnhold (totalt 815 kalorier: 52 % fra fett, 33 % fra karbohydrater og 15 % fra protein) økte AUC_{inf} opptil 24 % og C_{maks} opptil 14 % for en enkeltdose på 500 mg fedratinib. Dermed kan fedratinib tas med eller uten mat, siden ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til fedratinib ble observert med mat. Administrering med et måltid med høyt fettinnhold kan redusere forekomsten av kvalme og oppkast, og det anbefales derfor å ta fedratinib med mat.

Distribusjon

Gjennomsnittlig tilsynelatende distribusjonsvolum for fedratinib ved steady-state er 1770 l hos pasienter med myelofibrose ved en dose på 400 mg én gang daglig, noe som tyder på omfattende vevsdistribusjon. Fedratinib bindes omtrent 95 % til humane plasmaproteiner, hovedsakelig til α 1-surt glykoprotein.

Biotransformasjon

Fedratinib metaboliseres av flere CYP-er *in vitro*, med det predominante bidraget fra CYP3A4 og med et mindre bidrag fra CYP2C19 og FMO-er.

Fedratinib var den predominante formen (omtrent 80 % av plasmaradioaktivitet) i systemisk sirkulasjon etter peroral administrering av radiomerket fedratinib. Ingen av metabolittene bidrar til mer enn 10 % av total eksponering av uforandret virkestoff i plasma.

Eliminasjon

Etter en enkelt peroral dose av radiomerket fedratinib foregikk elimineringen primært via metabolisme med omtrent 77 % av radioaktiviteten utskilt i feces og kun omtrent 5 % utskilt i urin. Uforandret virkestoff var den største komponenten *in excreta*, og sto gjennomsnittlig for henholdsvis omtrent 23 % og 3 % av dosen i feces og urin.

Farmakokinetikken til fedratinib er karakterisert av en tofaset disposisjon med en effektiv halveringstid på 41 timer, en terminal halveringstid på omtrent 114 timer, og en tilsynelatende clearance (CL/F) (% CV) på 13 l/time (51 %) hos pasienter med myelofibrose.

Spesielle populasjoner

Alder, kroppsvekt, kjønn og rase

I en populasjonsfarmakokinetisk analyse av kumulative data fra 452 pasienter, ble det ikke observert noen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til fedratinib med hensyn til alder (analysen inkluderte 170 pasienter i alderen 65-74 år, 54 i alderen 75-84 år og 4 i alderen 85+ år), kroppsvekt (40 til 135 kg), kjønn (analysen inkluderte 249 menn og 203 kvinner) og rase (analysen inkluderte 399 hvite, 7 svarte, 44 asiater og 2 andre).

Nedsatt nyrefunksjon

Etter en enkeltdose på 300 mg fedratinib økte AUC_{inf} for fedratinib med 1,5-ganger hos studiedeltagere med moderat nedsatt nyrefunksjon (CL_{Cr} 30 ml/min til 59 ml/min ved C-G) og 1,9-ganger hos studiedeltagere med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CL_{Cr} 15 ml/min til 29 ml/min ved C-G), sammenlignet med den hos studiedeltagere med normal nyrefunksjon ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min ved C-G).

I en populasjonsfarmakokinetisk analyse av kumulative data fra 452 pasienter, ble det ikke observert noen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til fedratinib med hensyn på lett nedsatt nyrefunksjon (definert som $60 \leq \text{CLcr} < 90 \text{ ml/min}$).

Nedsatt leverfunksjon

Sikkerheten og farmakokinetikken til en enkelt peroral dose på 300 mg fedratinib ble undersøkt i en studie med studiedeltagere med normal leverfunksjon og lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A). Ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til fedratinib ble observert hos studiedeltagere med lett nedsatt leverfunksjon sammenlignet med den hos studiedeltagere med normal leverfunksjon.

I en populasjonsfarmakokinetisk analyse av kumulative data fra 452 pasienter, ble det ikke observert noen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til fedratinib med hensyn til lett (definert som total bilirubin $\leq \text{ULN}$ og ASAT $> \text{ULN}$ eller total bilirubin 1 til 1,5 ganger ULN og enhver ASAT-økning, $n = 115$) eller moderat (definert som total bilirubin $> 1,5$ til 3 ganger ULN og enhver ASAT, $n = 17$) nedsatt leverfunksjon.

Farmakokinetikken til fedratinib har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Fedratinib har blitt undersøkt i studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet og reproduksjonstoksisitet og i en karsinogenitetsstudie. Fedratinib var ikke gentoksisk og ikke karsinogent i en 6-måneders musmodell med transgene Tg.rasH2 mus. Prekliniske studier har demonstrert at ved klinisk relevante doser, hemmer fedratinib ikke tiamintransport i gastrointestinaltraktus eller i hjernen (se pkt. 4.2 og 4.8).

I toksisitetsstudier ved gjentatt dosering med varighet opptil 9 måneder hos mus, rotter og hunder, inkluderte observerte hovedtoksisiteter beinmargshypoplasi, gallegangshypertrofi, nekrose og proliferasjon, lymfoid atrofi/deplesjon, renal tubulær degenerasjon/nekrose, inflammasjon i gastrointestinaltraktus, degenerasjon/nekrose av skjelett- og hjertemuskel, histiocyttisk infiltrering av lungene og tegn på immunsuppresjon inkludert pneumoni og/eller abscesser. De høyeste plasmaeksposeringene som ble oppnådd i toksikologistudier med gjentatt dosering var forbundet med signifikant toksisitet, inkludert mortalitet, og var under de tolererte plasmaeksposeringene hos pasienter ved høyeste anbefalte dose på 400 mg, noe som indikerer at mennesker er mindre sensitive enn prekliniske arter overfor fedratinibtoksisitet. Klinisk relevant eksponering ble ikke oppnådd hos artene som ble brukt i toksikologistudiene, derfor har disse studiene begrenset verdi når det gjelder å produsere klinisk relevante sikkerhetsdata for fedratinib.

Fertilitet og tidlig embryonisk utvikling

Fedratinib hadde ingen effekt på østrussyklusparametere, paringsytelse, fertilitet, drektighetsrate eller reproduktive parametere hos hann- eller hunnrotter. Eksponeringen (AUC) var omtrent 0,10 til 0,13 ganger den kliniske eksponeringen ved anbefalt dose på 400 mg én gang daglig. I en toksisitetsstudie med gjentatt dosering, ved eksponering omtrent tilsvarende human klinisk eksponering, forårsaket fedratinib aspermi, oligospermi og sædkanaldegenerasjon hos hannhunder (se pkt. 4.6).

Embryoføtal utvikling

Fedratinib som ble administrert til drektige rotter under organogenesen (gestasjonsdag 6 til 17) var assosiert med negative embryoføtale effekter, inkludert post-implanteringsstap, lavere føtal kroppsvekt og skjelettvariasjoner. Disse effektene oppsto hos rotter ved omtrent 0,1 ganger den kliniske eksponeringen ved anbefalt daglig human dose på 400 mg/dag. Hos kaniner forårsaket ikke fedratinib utviklingstoksisitet ved det høyeste testede dosenivået (eksponering omtrent 0,08 ganger den kliniske eksponeringen ved anbefalt daglig human dose).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Kapselinnhold

Cellulose, silifisert mikrokrySTALLinsk (inneholder cellulose, mikrokrySTALLinsk (E 460) og silika, kolloidal vannfri (E 551)).

Natriumstearyl fumarat

Kapselskall

Gelatin (E 441)

Titandioksid (E 171)

Jernoksid, rødt (E 172)

Trykkfarge

Skjellakk (E 904)

Titandioksid (E 171)

Propylenglykol (E 1520)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Boks av HDPE (polyetylen med høy tetthet) med barnesikkert lokk i polypropylen og varmeinduksjonsforsegling.

Hver boks inneholder 120 harde kapsler og er pakket i en ytterkartong.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør returneres til apotek for sikker destruksjon i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1514/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 8. februar 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

INREBIC 100 mg harde kapsler
fedratinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder fedratinibdihydrokloridmonohydrat som tilsvarer 100 mg fedratinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

120 harde kapsler.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

QR-kode settes inn

www.inrebic-eu-pil.com

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU 1/20/1514/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

INREBIC

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**BOKS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

INREBIC 100 mg harde kapsler
fedratinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder fedratinibdihydrokloridmonohydrat som tilsvarer 100 mg fedratinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

120 harde kapsler.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1514//001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Inrebic 100 mg harde kapsler fedratinib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Inrebic er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Inrebic
3. Hvordan du bruker Inrebic
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Inrebic
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Inrebic er og hva det brukes mot

Hva Inrebic er

Inrebic inneholder virkestoffet fedratinib. Det er en type legemiddel som er kjent som «proteinkinasehemmere».

Hva Inrebic brukes mot

Inrebic brukes til å behandle voksne pasienter med en forstørret milt eller med symptomer som er relatert til myelofibrose, en sjelden form for blodkreft.

Hvordan Inrebic virker

En forstørret milt er et av kjennetegnene til myelofibrose. Myelofibrose er en sykdom i beinmargen, der margen erstattes av arrvev. Den unormale margen kan ikke lenger produsere tilstrekkelig med normale blodceller. Som en følge av dette blir milten betydelig forstørret. Ved blokkering av funksjonen til visse enzymer (kalt Janus kinaser), kan Inrebic redusere størrelsen på milten hos pasienter med myelofibrose og lindre symptomer, slik som feber, nattesvette, skjelettsmerter og vekttap hos pasienter med myelofibrose.

2. Hva du må vite før du bruker Inrebic

Bruk ikke Inrebic

- dersom du er allergisk overfor fedratinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du er gravid eller tror at du kan være gravid.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker disse kapslene og under behandlingen, hvis du har noen av følgende tegn eller symptomer:

Tilstand som påvirker hjernen kalt encefalopati, inkludert Wernickes encefalopati

- Forvirring, hukommelsestap eller vanskeligheter med å tenke, balansetap eller vanskeligheter med å gå.
- Øyeproblemer, slik som tilfeldig øyebevegelse, dobbeltsyn, tåkesyn og tap av syn. Dette kan være tegn på en hjernetilstand kalt encefalopati, inkludert Wernickes encefalopati, som kan føre til død. Kontakt legen din umiddelbart dersom du opplever noen av disse tegnene eller symptomene.

Snakk med lege eller apotek under behandlingen

- dersom du føler deg veldig trøtt, er kortpustet, blek i huden eller har rask hjerterytme. Dette kan være tegn på et lavt antall røde blodceller.
- dersom du har uvanlig blødning eller blåmerkedannelse under huden, lengre varighet av blødning enn vanlig etter blodprøvetaking, eller blødning fra tannkjøttet. Dette kan være tegn på lav blodplateverdi.
- dersom du har hyppige eller tilbakevendende infeksjoner. Dette kan være tegn på lavt antall hvite blodceller.
- dersom du har kvalme, oppkast eller diaré.
- dersom du har eller har hatt nyreproblemer.
- dersom du har eller har hatt leverproblemer.
- dersom du har eller har hatt problemer med bukspyttkjertelen.

Følgende er observert med et annet tilsvarende legemiddel som brukes til behandling av revmatoid artritt: hjerteproblemer, blodpropper og kreft. Snakk med lege eller apotek før eller under behandling dersom du:

- er eldre enn 65 år. Pasienter som er 65 år og eldre kan ha en økt risiko for hjerteproblemer, inkludert hjerteinfarkt, og noen typer kreft.
- har eller har hatt hjerteproblemer.
- har eller har hatt kreft.
- røyker eller tidligere har røykt.
- tidligere har hatt blodpropper i venene i bena (dyp venetrombose) eller lungene (lungeemboli)
- plutselig opplever kortpustethet eller pustevansker, brystmerter eller smerter i øvre del av ryggen, hevelse i benet eller armen, smerter eller ømhet i bena, rødhet eller misfarging av benet eller armen da dette kan være tegn på blodpropper i venene.
- legger merke til nye utvekster på huden eller endringer i eksisterende utvekster. Legen kan anbefale regelmessige hudundersøkelser mens du tar Inrebic.

Legen vil diskutere med deg om Inrebic er en passende behandling for deg.

Blodprøver

Før og under behandling vil det tas blodprøver av deg for å kontrollere blodcellenivåene (røde blodceller, hvite blodceller og blodplater) dine, vitamin B1-nivåene dine og lever- og bukspyttkjertelfunksjonen din. Legen kan ha behov for å justere dosen eller stoppe behandlingen basert på resultatene av blodprøvene.

Barn og ungdom

Inrebic skal ikke brukes til barn eller ungdom under 18 år, fordi dette legemidlet ikke har blitt undersøkt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Inrebic

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er fordi Inrebic kan påvirke måten noen andre legemidler virker. Enkelte andre legemidler kan også påvirke måten Inrebic virker.

Følgende kan øke Inrebics risiko for bivirkninger:

- Ketokonazol, flukonazol (brukes til å behandle soppinfeksjoner)
- Fluvoksamin (brukes til å behandle depresjon)
- Ritonavir (brukes til å behandle hiv-infeksjoner/aids).

Følgende kan redusere effekten til Inrebic:

- Rifampicin (brukes til å behandle tuberkulose (TB) og noen andre infeksjoner).
- Fenytoin (brukes til å behandle epilepsi og kontrollere krampeanfall eller anfall)
- Efavirenz (brukes til å behandle hiv-infeksjoner/aids).

Inrebic kan påvirke andre legemidler:

- Midazolam (brukes for å hjelpe deg til å sove eller lindre angst)
- Omeprazol (brukes til å behandle mageproblemer)
- Metoprolol (brukes til å behandle brystmerter (angina) eller høyt blodtrykk).
- Metformin (brukes for å senke blodsukkeret)
- Også simvastatin, S-mefenytoin og deksametofan.

Legen vil bestemme om dosen må endres.

Du må også informere legen din hvis du nylig har blitt operert eller hvis du skal gjennomgå en operasjon eller en prosedyre, da Inrebic kan påvirke bruken av enkelte beroligende midler.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Bruk ikke Inrebic under graviditet. Hvis du kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon mens du tar disse kapslene og unngå å bli gravid i minst én måned etter den siste dosen.

Du skal ikke amme mens du bruker Inrebic og i minst én måned etter den siste dosen, siden det ikke er kjent om dette legemidlet går over i morsmelken.

Kjøring og bruk av maskiner

Hvis du føler deg svimmel, skal du ikke kjøre eller betjene maskiner inntil disse bivirkningene har forsvunnet.

Inrebic inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Inrebic

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er 400 mg (fire 100 mg kapsler) gjennom munnen én gang daglig.

Det vil bli tatt blodprøver før og mens du tar dette legemidlet for å overvåke fremgangen din. Hvis du får visse bivirkninger mens du tar Inrebic (se avsnitt 4), kan legen redusere dosen din eller pause eller stoppe behandlingen.

Slik tar du disse kapslene

- Svelg kapslene hele, helst med vann.

- Ikke åpne, knus eller tygg kapslene.
- Kapslene kan tas enten med eller uten mat, men det er best å ta dem sammen med mat for å unngå å bli kvalm eller kaste opp.

Du skal fortsette å ta Inrebic så lenge som legen din ber deg om å gjøre dette. Dette er en langvarig behandling.

Dersom du tar for mye av Inrebic

Kontakt lege eller apotek umiddelbart dersom du ved et uhell tar for mange Inrebic-kapsler, eller en høyere dose enn du skal.

Dersom du har glemt å ta Inrebic

Hvis du glemmer en dose eller kaster opp etter at du har tatt en kapsel, hopp over den glemte dosen og ta neste dose til vanlig tid neste dag. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemte dose eller en kapsel som du har kastet opp.

Dersom du avbryter behandling med Inrebic

Ikke slutt å ta Inrebic, med mindre legen din sier at du skal gjøre det.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Kontakt lege umiddelbart hvis du merker noen av følgende symptomer, som kan være tegn på en alvorlig tilstand som påvirker hjernen og kalles encefalopati (inkludert Wernickes encefalopati):

- Forvirring, hukommelsestap eller vanskeligheter med å tenke.
- Balansetap eller vanskeligheter med å gå.
- Øyeproblemer, slik som dobbeltsyn, tåkesyn og tap av syn, eller tilfeldige øyebevegelser.

Kontakt lege dersom du opplever andre bivirkninger. Disse kan omfatte:

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- Lavt antall røde blodceller, noe som kan forårsake tretthet, kortpustethet, blek hud eller hurtig hjerterytme (*anemi*).
- Reduksjon i blodplater, noe som kan føre til at du lett blør eller får blåmerker (*trombocytopeni*).
- Reduksjon i hvite blodceller (*nøytropeni*), noen ganger med feber. Lavt nivå av hvite blodceller kan redusere evnen din til å bekjempe infeksjoner.
- Føle seg uvel (*kvalm*) eller bli dårlig (*kaste opp*).
- Diaré.
- Forstoppelse.
- Blødning.
- Urinveisinfeksjon.
- Hodepine.
- Muskelkramper.
- Tretthet (*fatigue*) eller svakhet (*asteni*).
- Endringer i blodprøveresultater (*økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, økt blodkreatinin, økning i amylase- og lipasenivåer*). Dette kan være tegn på problemer med leveren, nyrene eller bukspyttkjertelen.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Svimmelhet.
- Økt blodtrykk (*hypertensjon*).
- Fordøyelsesproblemer (*dyspepsi*).

- Skjelettsmerter.
- Smerter i armer/ben, hender eller føtter (*smerter i ekstremitet*).
- Vektøkning.
- Smertefull vannlating.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Inrebic

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og boksen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Inrebic

- Virkestoff er fedratinib. Hver harde kapsel inneholder fedratinibdihydrokloridmonohydrat, som tilsvarer 100 mg fedratinib.
- Andre innholdsstoffer er:
 - o Kapselinnholdet består av silifisert mikrokrySTALLinsk cellulose (inneholder mikrokrySTALLinsk cellulose (E 460) og kolloidal vannfri silika (E 551)) og natriumstearylfumarat (se avsnitt 2, «Inrebic inneholder natrium»).
 - o Kapselskallet inneholder gelatin (E 441), titandioksid (E 171) og rødt jernoksid (E 172).
 - o Den hvite trykkfargen består av skjellakk (E 904), titandioksid (E 171) og propylenglykol (E 1520).

Hvordan Inrebic ser ut og innholdet i pakningen

- Inrebic er 21,4 -22,0 mm, rødbrune kapsler, merket med «FEDR» på hetten og «100 mg» på hoveddelen i hvitt blekk.
- Kapslene er pakket i en plastboks (HDPE, polyetylen med høy tetthet) med forsegling og barnesikkert lokk i polypropylen. Hver boks inneholder 120 kapsler og er pakket i en ytterkartong av papp.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er også tilgjengelig ved avlesing av QR-koden på ytterpakningen med en smarttelefon. Samme informasjon er tilgjengelig via følgende URL: www.inrebic-eu-pil.com.