1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Inrebic 100 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält Fedratinib-Dihydrochlorid-Monohydrat, entsprechend 100 mg Fedratinib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Rötlich-braune opake Kapseln, 21,4 – 22,0 mm (Größe 0), mit dem weißen Aufdruck „FEDR“ auf der Kappe und „100 mg“ auf dem Kapselkörper.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Inrebic wird angewendet für die Behandlung krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptome bei erwachsenen Patienten mit primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentielle Thrombozythämie-Myelofibrose, die nicht mit einem Janus-assoziierten Kinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Inrebic soll unter Aufsicht von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die Erfahrung mit der Anwendung von Arzneimitteln gegen Krebs haben.

Dosierung

Patienten, die vor Beginn der Inrebic-Behandlung mit Ruxolitinib behandelt werden, müssen Ruxolitinib gemäß der Fachinformation von Ruxolitinib ausschleichen und absetzen.

Vor Beginn der Behandlung mit Inrebic, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wie klinisch angezeigt sollten die Werte von Thiamin (Vitamin B1), ein großes Blutbild, Leberpanel, Amylase/Lipase, Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN) und Kreatinin erhoben werden. Eine Behandlung mit Inrebic sollte bei Patienten mit Thiaminmangel erst begonnen werden, wenn die Thiaminspiegel aufgefüllt worden sind (siehe Abschnitt 4.4). Der Beginn einer Behandlung mit Inrebic wird bei Patienten mit einem Ausgangswert der Thrombozytenzahl von unter 50 x 10^9/l und einer ANC von < 1,0 x 10^9/l nicht empfohlen.

Es wird empfohlen, in den ersten 8 Wochen der Behandlung prophylaktische Antiemetika gemäß lokaler Behandlungsstandards zu verwenden und danach wie klinisch angezeigt fortzusetzen (siehe Abschnitt 4.4). Die Verabreichung von Inrebic mit einer fettreichen Mahlzeit kann die Häufigkeit von Übelkeit und Erbrechen verringern.

Die empfohlene Dosis von Inrebic beträgt 400 mg einmal täglich.

Die Behandlung kann fortgeführt werden, solange die Patienten klinischen Nutzen daraus ziehen. Dosisanpassungen sollten bei hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitäten in Betracht gezogen werden (Tabelle 1). Inrebic sollte bei Patienten, die eine Dosis von 200 mg täglich nicht vertragen, abgesetzt werden.

Wenn eine Dosis versäumt wird, sollte die nächste geplante Dosis am folgenden Tag eingenommen werden. Es sollten keine zusätzlichen Kapseln eingenommen werden, um die versäumte Dosis auszugleichen.

Dosisanpassungen
Dosisanpassungen bei hämatologischen Toxizitäten, nicht-hämatologischen Toxizitäten sowie zum Management einer Wernicke-Enzephalopathie (WE) sind in Tabelle 1 dargestellt.

Dosismanagement von Thiaminspiegeln
Vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung sollten Thiaminspiegel aufgefüllt werden, wenn sie niedrig sind. Während der Behandlung sollten alle Patienten eine Prophylaxe mit 100 mg oralem Thiamin täglich erhalten und die Thiaminspiegel beurteilt werden.

Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren
Wenn die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, sollte die Dosis von Inrebic auf 200 mg reduziert werden. Die Patienten sollten sorgfältig (z. B. mindestens wöchentlich) in Bezug auf die Sicherheit überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

In Fällen, in denen die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP3A4-Inhibitors abgebrochen wird, sollte die Inrebic-Dosis in den ersten zwei Wochen nach Absetzen des CYP3A4-Inhibitors auf 300 mg einmal täglich und danach auf 400 mg einmal täglich bei entsprechender Verträglichkeit erhöht werden. Zusätzliche Dosisanpassungen sollten bei Bedarf vorgenommen werden, basierend auf der Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit im Zusammenhang mit Inrebic.

Erneute Dosiserhöhung
Wenn die durch Inrebic hervorgerufene Nebenwirkung, die zu einer Dosisreduktion führte, durch eine wirksame Behandlung unter

Kontrolle gebracht ist und die Toxizität für mindestens 28 Tage behoben ist, kann die Dosis wieder um eine Dosisstufe pro Monat bis zur ursprünglichen Dosis erhöht werden. Eine erneute Dosiserhöhung wird nicht empfohlen, wenn die Dosisreduktion wegen einer nicht-hämatologischen Toxizität Grad 4, Alaninaminotransferase (ALT) ≥ Grad 3, Aspartataminotransferase (AST) ≥ Grad 3 oder einer Erhöhung des Gesamtbilirubins oder wegen des Wiederauftretens einer hämatologischen Toxizität Grad 4 erfolgte.

Tabelle 1: Dosisreduktionen bei hämatologischen und nicht-hämatologischen behandlungsbedingten Toxizitäten sowie zum Management einer Wernicke-Enzephalopathie

Hämatologische Toxizität	Dosisreduktion
Thrombozytopenie Grad 3 mit aktiven Blutungen (Thrombozytenzahl < 50 x 10^9/l) oder Thrombozytopenie Grad 4 (Thrombozytenzahl < 25 x 10^9/l)	Inrebic-Dosis unterbrechen, bis eine Rückbildung auf ≤ Grad 2 (Thrombozytenzahl < 75 x 10^9/l) oder den Ausgangswert erreicht wird. Wiederaufnahme der täglichen Dosis mit 100 mg unter der letzten verabreichten Dosis.
Neutropenie Grad 4 (absolute Neutrophilenzahl [ANC] < 0,5 x 10^9/l)	Inrebic-Dosis unterbrechen, bis eine Rückbildung auf ≤ Grad 2 (ANC < 1,5 x 10^9/l) oder den Ausgangswert erreicht wird. Wiederaufnahme der täglichen Dosis mit 100 mg unter der letzten verabreichten Dosis. Granulozyten-Wachstumsfaktoren können nach Ermessen des Arztes verwendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
Anämie Grad 3 und höher, Transfusion angezeigt (Hämoglobinwert < 8,0 g/dl)	Inrebic-Dosis unterbrechen, bis eine Rückbildung auf ≤ Grad 2 (Hämoglobinwert < 10,0 g/dl) oder den Ausgangswert erreicht wird. Wiederaufnahme der täglichen Dosis mit 100 mg unter der letzten verabreichten Dosis.
Erneutes Auftreten einer hämatologischen Toxizität Grad 4	Inrebic nach Ermessen des Arztes absetzen
Nicht-hämatologische Toxizität	**Dosisreduktion**
Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhoe ≥ Grad 3 ohne Ansprechen auf unterstützende Maßnahmen innerhalb von 48 Stunden	Inrebic-Dosis unterbrechen, bis eine Rückbildung auf ≤ Grad 1 oder den Ausgangswert erreicht wird. Wiederaufnahme der täglichen Dosis mit 100 mg unter der letzten verabreichten Dosis.
ALT/AST ≥ Grad 3 (> 5,0 bis 20,0 x obere Normgrenze [ULN]) oder Bilirubin ≥ Grad 3 (> 3,0 bis 10,0 ULN)	Inrebic-Dosis unterbrechen, bis eine Rückbildung auf ≤ Grad 1 (AST/ALT (> ULN - 3,0 x ULN) oder Bilirubin (> ULN - 1,5 x ULN)) oder den Ausgangswert erreicht wird. Wiederaufnahme der täglichen Dosis mit 100 mg unter der letzten verabreichten Dosis. ALT, AST und Bilirubin (gesamt und direkt) alle 2 Wochen für mindestens 3 Monate nach der Dosisreduktion überwachen. Bei erneutem Anstieg auf Grad 3 oder höher die Behandlung mit Inrebic abbrechen.
Amylase/Lipase ≥ Grad 3 (> 2,0 bis 5,0 x ULN)	Inrebic-Dosis unterbrechen, bis eine Rückbildung auf Grad 1 (> ULN - 1,5 x ULN) oder der Ausgangswert erreicht wird. Wiederaufnahme der täglichen Dosis mit 100 mg unter der letzten verabreichten Dosis. Amylase/Lipase alle 2 Wochen für mindestens 3 Monate nach der Dosisreduktion überwachen. Bei erneutem Anstieg auf Grad 3 oder höher die Behandlung mit Inrebic abbrechen.
Andere nicht-hämatologische Toxizitäten ≥ Grad 3	Inrebic-Dosis unterbrechen, bis eine Rückbildung auf ≤ Grad 1 oder der Ausgangswert erreicht wird. Wiederaufnahme der täglichen Dosis mit 100 mg unter der letzten verabreichten Dosis.

Management der Thiaminspiegel und einer Wernicke-Enzephalopathie	Dosisreduktion
Für Thiaminspiegel unterhalb des Normbereichs (74 bis 222 nmol/l)*, aber ≥ 30 nmol/l ohne Anzeichen oder Symptome einer WE	Inrebic-Behandlung unterbrechen. Täglich 100 mg Thiamin oral verabreichen, bis die Thiaminspiegel wieder im Normbereich* liegen. Erwägen Sie die Wiederaufnahme der Behandlung mit Inrebic, wenn die Thiaminspiegel im Normbereich* liegen.
Für Thiaminspiegel < 30 nmol/l ohne Anzeichen oder Symptome einer WE	Inrebic-Behandlung unterbrechen. Leiten Sie eine parenterale Thiaminbehandlung in therapeutischer Dosierung ein, bis die Thiaminspiegel wieder im Normbereich* liegen. Erwägen Sie die Wiederaufnahme der Behandlung mit Inrebic, wenn die Thiaminspiegel im Normbereich* liegen.
Bei Anzeichen oder Symptomen einer WE unabhängig vom Thiaminspiegel	Setzen Sie Inrebic ab und verabreichen Sie sofort Thiamin parenteral in therapeutischer Dosierung.

*Der Normbereich für Thiamin kann je nach der im Labor verwendeten Messmethode unterschiedlich sein.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatininclearance [CLcr] 15 ml/min bis 29 ml/min nach Cockcroft-Gault [C-G]) sollte die Dosis auf 200 mg reduziert werden. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (CLcr 30 ml/min bis 89 ml/min nach C-G) wird keine Anpassung der Anfangsdosis empfohlen. Aufgrund einer möglichen Erhöhung der Exposition kann bei Patienten mit vorbestehender mäßiger Nierenfunktionsstörung eine mindestens wöchentliche Überwachung in Bezug auf die Sicherheit erforderlich sein und, falls notwendig, Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung gemäß Child-Pugh-Klassifikation ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (> 65 Jahre) ist keine zusätzliche Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Inrebic bei Kindern und Jugendlichen im Alter von bis zu 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Inrebic wird oral eingenommen.

Die Kapseln dürfen nicht geöffnet, zerbrochen oder zerkaut werden. Sie sollten im Ganzen vorzugsweise mit Wasser geschluckt werden und können zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Verabreichung mit einer fettreichen Mahlzeit kann die Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen verringern, daher wird die Einnahme mit einer Mahlzeit empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Enzephalopathie, einschließlich Wernicke-Enzephalopathie

Ohne Thiaminsupplementierung wurden bei Patienten, die Inrebic einnahmen, Fälle von schwerwiegender und tödlich endender Enzephalopathie, einschließlich der Wernicke-Enzephalopathie, berichtet. Bei der Wernicke-Enzephalopathie handelt es sich um einen neurologischen Notfall, der auf einen Mangel an Thiamin (Vitamin B1) zurückzuführen ist. Zu den Anzeichen und Symptomen der Wernicke-Enzephalopathie können Ataxie, psychische Veränderungen und Ophthalmoplegie (z. B. Nystagmus, Diplopie) gehören. Jede psychische Veränderung, Verwirrung oder Gedächtnisstörung sollte Anlass zur Besorgnis über eine mögliche Enzephalopathie, einschließlich der Wernicke-Enzephalopathie, geben und eine vollständige Beurteilung einschließlich einer neurologischen Untersuchung, einer Beurteilung des Thiaminspiegels und einer Bildgebung nach sich ziehen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Die Thiaminspiegel und der Ernährungszustand der Patienten sollten vor Beginn der Behandlung mit Inrebic beurteilt werden. Die Behandlung mit Inrebic sollte bei Patienten mit Thiaminmangel nicht begonnen werden. Vor Behandlungsbeginn sollten die Thiaminspiegel aufgefüllt werden, wenn sie niedrig sind. Während der Behandlung sollten alle Patienten eine Prophylaxe mit oralem Thiamin erhalten und die Thiaminspiegel sollten wie klinisch angezeigt beurteilt werden. Bei Verdacht auf Enzephalopathie ist die Behandlung mit Inrebic sofort abzubrechen und eine parenterale Thiaminbehandlung einzuleiten, wobei alle möglichen Ursachen zu prüfen sind. Die Patienten sollten überwacht werden, bis die Symptome abgeklungen sind oder sich gebessert und die Thiaminspiegel sich normalisiert haben (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie

Die Behandlung mit Inrebic kann zu Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie führen. Große Blutbilder sollten vor Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wie klinisch angezeigt erstellt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Inrebic wurde nicht bei Patienten mit einem Ausgangswert der Thrombozytenzahl < 50 x 10^9/l und ANC < 1,0 x 10^9/l untersucht.

Anämie
Eine Anämie tritt im Allgemeinen innerhalb der ersten 3 Monate der Behandlung auf. Patienten, die zu Beginn der Therapie einen Hämoglobinspiegel unter 10,0 g/dl haben, entwickeln während der Behandlung mit höherer Wahrscheinlichkeit eine Anämie von Grad 3 oder höher und sollten sorgfältig überwacht werden (z. B. einmal wöchentlich im ersten Monat bis der Hämoglobinspiegel sich verbessert). Patienten, die eine Anämie entwickeln, können Bluttransfusionen benötigen. Erwägen Sie eine Dosisreduktion für Patienten, die eine Anämie entwickeln, insbesondere für diejenigen, die eine Erythrozyten-Transfusionsabhängigkeit entwickeln (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Thrombozytopenie
Eine Thrombozytopenie tritt im Allgemeinen innerhalb der ersten 3 Monate der Behandlung auf. Patienten, die zu Beginn der Therapie eine niedrige Thrombozytenzahl (< 100 x 10^9/l) haben, entwickeln während der Behandlung mit höherer Wahrscheinlichkeit eine Thrombozytopenie von Grad 3 oder höher und sollten sorgfältig überwacht werden (z. B. einmal wöchentlich im ersten Monat bis die Thrombozytenzahl sich verbessert) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Eine Thrombozytopenie ist im Allgemeinen reversibel und wird in der Regel durch unterstützende Behandlung wie Dosisunterbrechungen, Dosisreduktion und/oder Thrombozytentransfusionen, falls erforderlich, gehandhabt. Die Patienten sollten auf das erhöhte Blutungsrisiko, das mit einer Thrombozytopenie assoziiert ist, aufmerksam gemacht werden.

Neutropenie
Eine Neutropenie war im Allgemeinen reversibel und wurde durch ein vorübergehendes Absetzen von Inrebic gehandhabt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Gastrointestinale Ereignisse

Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe gehören zu den häufigsten Nebenwirkungen bei den mit Inrebic behandelten Patienten. Die meisten Nebenwirkungen sind Grad 1 oder 2 und treten normalerweise innerhalb der ersten 2 Wochen der Behandlung auf. Eine prophylaktische antiemetische Therapie (z. B. 5-HT3-Rezeptorantagonisten) ist während der Inrebic-Behandlung bereit zu stellen. Behandeln Sie Diarrhoe mit Antidiarrhoika sofort beim ersten Auftreten der Symptome. Bei Fällen von Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe von Grad 3 oder höher, die nicht innerhalb von 48 Stunden auf unterstützende Maßnahmen ansprechen, sollte die Dosis von Inrebic unterbrochen werden, bis sie auf Grad 1 oder weniger/den Zustand vor Behandlungsbeginn abgeklungen sind. Die tägliche Dosis sollte mit 100 mg unter der letzten verabreichten Dosis wieder aufgenommen werden. Die Thiaminspiegel sollten überwacht und bei Bedarf aufgefüllt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Hepatische Toxizität

Unter der Behandlung mit Inrebic wurden Erhöhungen von ALT und AST und ein Fall von Leberversagen berichtet. Die Leberfunktion der Patienten sollte bei Behandlungsbeginn, in den ersten 3 Monaten mindestens monatlich, während der Behandlung in regelmäßigen Abständen und wie klinisch angezeigt überwacht werden. Wenn eine Toxizität beobachtet wird, sollten die Patienten bis zur Ausheilung mindestens alle 2 Wochen überwacht werden. ALT- und AST-Erhöhungen waren mit Dosisanpassungen oder dauerhaftem Behandlungsabbruch im Allgemeinen reversibel (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Erhöhte Amylase/Lipase

Unter der Behandlung mit Inrebic wurden Erhöhungen der Amylase und/oder Lipase und ein Fall von Pankreatitis berichtet. Amylase und Lipase der Patienten sollten bei Behandlungsbeginn, in den ersten 3 Monaten mindestens monatlich, während der Behandlung in regelmäßigen Abständen und wie klinisch angezeigt überwacht werden. Wenn eine Toxizität beobachtet wird, sollten die Patienten bis zur Ausheilung mindestens alle 2 Wochen überwacht werden. Für Amylase und/oder Lipase von Grad 3 oder höher werden Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Erhöhtes Kreatinin

Unter der Behandlung mit Inrebic wurden Erhöhungen des Kreatininspiegels berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit Myelofibrose, die mit Fedratinib in einer Dosierung von 400 mg behandelt wurden, kam es im ersten Zyklus nach Behandlungsbeginn zu einem Anstieg des Serumkreatinins (SCr) um etwa 30 %, der über die gesamte Behandlungsdauer stabil blieb. Die Kreatininspiegel der Patienten sollten bei Behandlungsbeginn, in den ersten 3 Monaten mindestens monatlich, während der Behandlung in regelmäßigen Abständen und wie klinisch angezeigt überwacht werden. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung (CLcr 15 ml/min bis 29 ml/min nach C-G) werden Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Es wurde gezeigt, dass Inrebic das Serumkreatinin (SCr) aufgrund einer Hemmung renaler Transporter erhöht. Daher sollte die Veränderung des SCr als Marker für die Nierenfunktion mit Vorsicht verwendet werden. Andere renale Marker können in Betracht gezogen werden.

Uveitis

Uveitis wurde in klinischen Studien nach der Zulassung beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Fedratinib-assoziierte Uveitis ist ein spät auftretendes unerwünschtes Ereignis, wobei die erste Episode im Median 14 Monate nach Beginn der Behandlung auftritt, mit einer Spanne von 8 bis 22 Monaten.

Patienten müssen über die Risiken der Entwicklung (wiederkehrender Episoden) einer Uveitis vor Beginn der Inrebic-Therapie aufgeklärt werden. Häufige Symptome einer Uveitis sind Augenschmerzen, Rötung, Photophobie, Flusen und vermindertes Sehvermögen. Bei Auftreten von Symptomen wird eine unverzügliche und umfassende augenärztliche Beurteilung empfohlen. Die meisten Fälle manifestieren sich als Uveitis anterior. Für Uveitis sind keine Dosisanpassungen erforderlich, solange eine wirksame Behandlung mit topischen Kortikosteroiden die Augenentzündung kontrollieren kann. Wenn die Uveitis nicht auf eine lokale Augentherapie anspricht, kann eine systemische Behandlung angezeigt sein und Inrebic sollte bis zum Abklingen der Augenentzündung pausiert werden.

Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Verabreichung von Inrebic mit starken CYP3A4-Inhibitoren erhöht die Inrebic-Exposition. Eine erhöhte Exposition mit Inrebic kann das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen. Ziehen Sie anstelle von starken CYP3A4-Inhibitoren alternative Therapien in Betracht, die die CYP3A4-Aktivität nicht stark hemmen. Wenn starke CYP3A4-Inhibitoren nicht ersetzt werden können, sollte die Dosis von Inrebic bei Verabreichung mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Ritonavir) reduziert werden. Die Patienten sollten sorgfältig (z. B. mindestens wöchentlich) in Bezug auf die Sicherheit überwacht werden. Bei länger andauernder gleichzeitiger Anwendung eines moderaten CYP3A4-Inhibitors kann eine engmaschige Überwachung der Sicherheit erforderlich sein und, falls notwendig, Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Wirkstoffe, die gleichzeitig CYP3A4 und CYP2C19 hemmen (z. B. Fluconazol, Fluvoxamin), oder die Kombination von CYP3A4- und CYP2C19-Inhibitoren können die Inrebic-Exposition erhöhen. Daher kann bei Patienten, die gleichzeitig duale Inhibitoren von CYP3A4 und CYP2C19 anwenden, eine intensivere Überwachung der Sicherheit erforderlich sein und, falls notwendig, Dosisanpassungen von Inrebic aufgrund von Nebenwirkungen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Wirkstoffe, die stark oder moderat CYP3A4 induzieren (z. B. Phenytoin, Rifampicin, Efavirenz), können die Inrebic-Exposition verringern und sollten bei Patienten, die Inrebic erhalten, vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn Inrebic zusammen mit einem Substrat von CYP3A4 (z. B. Midazolam, Simvastatin), CYP2C19 (z. B. Omeprazol, S-Mephenytoin) oder CYP2D6 (z. B. Metoprolol, Dextromethorphan) verabreicht werden soll, sollten Dosisanpassungen der gemeinsam verabreichten Arzneimittel nach Bedarf unter enger Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn Inrebic zusammen mit Wirkstoffen verabreicht werden soll, die renal über den organischen Kationentransporter (OCT)2 und das Multidrug and Toxin Extrusion Protein (MATE)1/2-K ausgeschieden werden (z. B. Metformin), ist Vorsicht geboten und Dosisanpassungen sollten nach Bedarf erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und Inrebic wurde nicht untersucht. Die Sicherheit und Wirksamkeit einer gemeinsamen Anwendung ist nicht bekannt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)

In einer großen, randomisierten, aktiv kontrollierten Studie zu Tofacitinib (ein anderer JAK-Inhibitor) bei Patienten ab 50 Jahren mit rheumatoider Arthritis mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine höhere Rate von schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen (Major adverse cardiovascular events, MACE), definiert als kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt (MI) und nichttödlicher Schlaganfall, beobachtet.

Bei Patienten, die Inrebic erhielten, wurden Fälle von MACE berichtet. Vor Beginn oder Fortsetzung der Behandlung mit Inrebic müssen Nutzen und Risiken der Behandlung für den individuellen Patienten abgewogen werden. Dies gilt insbesondere für Patienten ab 65 Jahren, für Patienten, die aktuell Raucher sind oder lange Zeit Raucher waren, sowie für Patienten mit anamnestisch bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren.

Thrombose

In einer großen, randomisierten, aktiv kontrollierten Studie zu Tofacitinib (ein anderer JAK-Inhibitor) bei Patienten ab 50 Jahren mit rheumatoider Arthritis mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren dosisabhängig eine höhere Rate von venösen thromboembolischen Ereignissen (VTE) beobachtet, darunter tiefe Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE).

Bei Patienten, die Inrebic erhielten, wurden Fälle von tiefer Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE) berichtet. Vor Beginn oder Fortsetzung der Behandlung mit Inrebic müssen Nutzen und Risiken der Behandlung für den betreffenden Patienten abgewogen werden, insbesondere bei Patienten mit kardiovaskulären Faktoren (siehe auch Abschnitt 4.4 „Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)“).

Bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für VTE, außer kardiovaskulären oder malignitätsbedingten Risikofaktoren, sollte Inrebic mit Vorsicht angewendet werden. Zu den Risikofaktoren für VTE, außer kardiovaskulären oder malignitätsbedingten Risikofaktoren, zählen frühere VTE, Patienten, die sich großen operativen Eingriffen unterziehen, Immobilisation, Anwendung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva oder einer Hormonersatztherapie sowie vererbte Blutgerinnungsstörung.

Die Patienten sollten während der Behandlung mit Inrebic in regelmäßigen Abständen in Bezug auf Veränderungen des VTE-Risikos wiederholt beurteilt werden.

Patienten mit Anzeichen und Symptomen von VTE müssen umgehend untersucht werden und bei Verdacht auf VTE ist die Behandlung mit Inrebic unabhängig von der Dosis abzubrechen.

Sekundäre Malignitäten

In einer großen, randomisierten, aktiv kontrollierten Studie zu Tofacitinib (ein anderer JAK-Inhibitor) bei Patienten ab 50 Jahren mit rheumatoider Arthritis mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor wurde unter Tofacitinib im Vergleich zu TNF-Inhibitoren eine höhere Rate von malignen Erkrankungen, insbesondere Lungenkrebs, Lymphomen und nicht-melanozytärer Hautkrebs (NMSC), beobachtet.

Bei Patienten, die JAK-Inhibitoren einschließlich Inrebic erhielten, wurden Lymphome sowie andere maligne Erkrankungen berichtet. Vor Beginn oder Fortsetzung der Behandlung mit Inrebic sollten Nutzen und Risiken der Behandlung für den individuellen Patienten abgewogen werden, insbesondere bei Patienten ab 65 Jahren sowie bei Patienten, die aktuell Raucher sind oder lange Zeit Raucher waren.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Unter den Patienten mit Myelofibrose, die in den klinischen Studien eine Inrebic-Dosis von 400 mg erhielten, waren 58,4 % älter als 65 Jahre und 14,8 % älter als 75 Jahre. Alle Sicherheitsparameter hatten bei Patienten im Alter von > 65 Jahren eine höhere Inzidenz als bei Patienten im Alter von ≤ 65 Jahren.

Sonstige Bestandteile

Inrebic-Kapseln enthalten weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., sie sind nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf Fedratinib

Fedratinib wird *in vitro* von mehreren CYP metabolisiert, überwiegend durch CYP3A4 und zu einem geringeren Anteil durch CYP2C19, sowie durch flavinhaltige Monooxygenasen (FMO).

Starke und moderate CYP3A4-Inhibitoren
Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol (starker CYP3A4-Inhibitor: 200 mg zweimal täglich) mit einer Einzeldosis Fedratinib (300 mg) vergrößerte die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve von Fedratinib vom Zeitpunkt Null bis unendlich (AUC_{inf}) um etwa das 3-Fache (siehe Abschnitt 4.2).

Auf der Grundlage von physiologiebasierten pharmakokinetischen (PBPK) Simulationen vergrößert die gleichzeitige Anwendung moderater CYP3A4-Inhibitoren, Erythromycin (500 mg dreimal täglich) oder Diltiazem (120 mg zweimal täglich), und einmal täglich verabreichtem Fedratinib 400 mg voraussichtlich die AUC von Fedratinib im Steady State um das 1,1-Fache. Nebenwirkungen nach einer länger andauernden gleichzeitigen Anwendung eines moderaten CYP3A4-Inhibitors können nicht ausgeschlossen werden.

Gleichzeitige Hemmung von CYP3A4 und CYP2C19
Die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol (dualer Inhibitor von CYP3A4 und CYP2C19, 200 mg einmal täglich) mit einer Einzeldosis Fedratinib (100 mg) erhöhte die AUC_{inf} von Fedratinib um das 1,7-Fache.
Auf der Grundlage von PBPK-Simulationen wird durch die gleichzeitige Anwendung von Fluconazol (200 mg einmal täglich) mit Fedratinib 400 mg einmal täglich die AUC von Fedratinib im Steady State voraussichtlich um das 1,5-Fache vergrößert.
Aufgrund einer möglichen Erhöhung der Fedratinib-Exposition kann bei Patienten, die gleichzeitig duale Inhibitoren von CYP3A4 und CYP2C19 anwenden, eine intensivere Überwachung der Sicherheit erforderlich sein und, falls notwendig, Dosisanpassungen von Inrebic aufgrund von Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.2).

Starke und moderate CYP3A4-Induktoren
Die gemeinsame Anwendung von Rifampicin (starker CYP3A4-Induktor: 600 mg einmal täglich) oder Efavirenz (moderater CYP3A4-Induktor: 600 mg einmal täglich) mit einer Einzeldosis Fedratinib (500 mg) senkte die AUC_{inf} von Fedratinib um etwa 80 % bzw. 50 %.

Protonenpumpenhemmer
Die gemeinsame Anwendung von Pantoprazol (Protonenpumpenhemmer: 40 mg täglich) mit einer Einzeldosis Fedratinib (500 mg) erhöhte die AUC_{inf} von Fedratinib in einem klinisch nicht signifikanten Ausmaß (um das 1,15-Fache). Daher ist nicht zu erwarten, dass eine Erhöhung des pH-Wertes im Magen klinisch bedeutsame Auswirkungen auf die Fedratinib-Exposition hat, und bei gleichzeitiger Anwendung von Fedratinib mit Wirkstoffen, die den pH-Wert im Magen erhöhen, ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Wirkung von Fedratinib auf andere Arzneimittel

Auswirkungen auf Enzyme: Substrate von CYP3A4, CYP2C19 oder CYP2D6
Die gleichzeitige Anwendung von Fedratinib mit dem CYP3A4-Substrat Midazolam (2 mg), dem CYP2C19-Substrat Omeprazol (20 mg) und dem CYP2D6-Substrat Metoprolol (100 mg) erhöht die AUC_{inf} von Midazolam, Omeprazol und Metoprolol um das 3,8-, 2,8- bzw. 1,8-Fache und die Höchstkonzentrationen (C_{max}) um das 1,8-, 1,1- bzw. 1,6-Fache. Daher sollten Dosisanpassungen von Arzneimitteln, die Substrate von CYP3A4, CYP2C19 oder CYP2D6 sind, nach Bedarf unter enger Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit vorgenommen werden.

Auswirkungen auf Transporter
In *In vitro*-Studien hemmt Fedratinib P-Glykoprotein (P-gp), Breast Cancer Resistance Protein (BCRP), MATE1, MATE2-K, Organic

Anion Transporting Polypeptide (OATP)1B1, OATP1B3 und OCT2. Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis Fedratinib (600 mg) mit einer Einzeldosis Digoxin (P-gp Substrat: 0,25 mg), Rosuvastatin (OATP1B1/1B3 und BCRP Substrat: 10 mg) sowie Metformin (OCT2 und MATE1/2-K Substrat: 1000 mg) hatte keinen klinisch bedeutsamen Effekt auf die AUC_{inf} von Digoxin, Rosuvastatin und Metformin. Die renale Clearance von Metformin verringerte sich bei Anwesenheit von Fedratinib um 36 %. Die glukosesenkende pharmakodynamische Wirkung von Metformin zeigte sich bei Anwesenheit von Fedratinib reduziert mit einer 17 % höheren Glucose-AUC_{0-3h}. Bei Arzneimitteln, die renal über OCT2 und MATE1/2-K ausgeschieden werden, ist Vorsicht geboten und Dosisanpassungen sollten nach Bedarf erfolgen.

Hämatopoetische Wachstumsfaktoren

Die gleichzeitige Anwendung von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und Fedratinib wurde nicht untersucht. Es ist nicht bekannt, ob die JAK-Inhibition durch Fedratinib die Wirksamkeit der hämatopoetischen Wachstumsfaktoren senkt oder ob die hämatopoetischen Wachstumsfaktoren die Wirksamkeit von Fedratinib beeinträchtigen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung mit Inrebic eine Schwangerschaft zu vermeiden sowie während der Behandlung mit Inrebic und für mindestens einen Monat nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Daten bezüglich der Anwendung von Inrebic bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3); die Exposition in diesen Studien war geringer als die humane Exposition mit der empfohlenen Dosis. Basierend auf seinem Wirkmechanismus kann Inrebic den Fötus schädigen. Inrebic gehört zur Medikamentenklasse der JAK-Inhibitoren, die bei trächtigen Ratten und Kaninchen bei klinisch relevanter Exposition nachweislich zu embryo-fetaler Mortalität und Teratogenität geführt haben. Inrebic ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens einen Monat nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Wenn Inrebic während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn die Patientin während der Einnahme dieses Arzneimittels schwanger wird, ist die Patientin auf die potenzielle Gefährdung des Fötus hinzuweisen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Fedratinib/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Frauen sollten während der Behandlung mit Inrebic und für mindestens 1 Monat nach der letzten Dosis von Inrebic nicht stillen.

Fertilität

Es liegen keine Daten beim Menschen zu den Auswirkungen von Fedratinib auf die Fertilität vor. Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen auf die Fertilität bei Tieren bei klinisch relevanten Expositionen vor (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Inrebic hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten, bei denen ein Schwindelgefühl nach der Einnahme von Inrebic auftritt, sollten nicht am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheitsdaten sind für 486 Patienten (mit einer Tagesdosis von 400 mg), die zuvor mit Ruxolitinib behandelt wurden, gepoolt. Diese Analyse fasst Daten aus sechs Studien zusammen: drei Studien vor Zulassung (JAKARTA, JAKARTA2, ARD11936) und drei Studien nach Zulassung (FEDR-MF-001, FEDR-MF-002, FEDR-MF-003).

Primäre oder sekundäre Myelofibrose (JAKARTA, JAKARTA2, ARD11936, FEDR-MF-001, FEDR-MF-002, FEDR-MF-003)

In klinischen Studien an Patienten mit primärer Myelofibrose (MF), Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose (post-PV-MF) oder Post-Essentielle Thrombozytämie-Myelofibrose (post-ET-MF), die mit Inrebic 400 mg behandelt wurden (N = 486), einschließlich Patienten, die zuvor mit Ruxolitinib behandelt wurden (N = 97; JAKARTA2, N = 38; FEDR-MF-001, N = 182; FEDR-MF-002), betrug die mediane Exposition 43,9 Wochen (Spanne: 0,1 bis 264,0 Wochen) und die mediane Anzahl der eingeleiteten Zyklen (1 Zyklus = 28 Tage) betrug 11 Zyklen (Spanne: 1 bis 66 Zyklen).

Unter den 486 Patienten mit MF, die in den klinischen Studien mit einer 400-mg-Dosis Inrebic behandelt wurden, waren die häufigsten nicht-hämatologischen Nebenwirkungen Diarrhoe (55,3 %), Übelkeit (49,6 %) und Erbrechen (32,5 %). Die häufigsten hämatologischen Nebenwirkungen, basierend auf Laborwerten, waren Anämie (51,4 %) und Thrombozytopenie (28,8 %) (Tabelle 2). Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen bei MF-Patienten, die mit 400 mg behandelt wurden, waren Anämie (2,3 %) und Neutropenie (0,4 %), basierend auf berichteten unerwünschten Ereignissen und nicht auf Laborwerten. Bei 20,2 % der Patienten, die 400 mg Inrebic erhielten, kam es unabhängig von der Kausalität zu einem dauerhaften Absetzen aufgrund eines unerwünschten Ereignisses.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen aus klinischen Studien für die gesamte Behandlungsdauer (Tabelle 2) sind nach Systemorganklasse gemäß MedDRA aufgelistet. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit geordnet, wobei die häufigsten Nebenwirkungen zuerst genannt werden. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2: Alle Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und bevorzugtem Begriff

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Alle Grade Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Harnwegsinfektion	Sehr häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie[a]	Sehr häufig
	Thrombozytopenie[a]	Sehr häufig
	Blutungen[b]	Sehr häufig
	Neutropenie	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Niedriges Thiamin[d]	Sehr häufig
	Lipase erhöht[a]	Häufig
	Amylase erhöht[a]	Häufig
	Hyperkaliämie	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen[a]	Sehr häufig
	Schwindelgefühl	Sehr häufig
	Periphere Neuropathie	Häufig
	Wernicke-Enzephalopathie	Häufig
Augenerkrankungen	Uveitis	Häufig
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	Sehr häufig
	Erbrechen	Sehr häufig
	Übelkeit	Sehr häufig
	Obstipation	Sehr häufig
	Dyspepsie	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Alaninaminotransferase erhöht[a]	Sehr häufig
	Aspartataminotransferase erhöht[a]	Sehr häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelspasmen	Sehr häufig
	Knochenschmerzen	Häufig
	Schmerz in einer Extremität	Häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Kreatinin im Blut erhöht[a]	Sehr häufig
	Dysurie	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung/ Asthenie	Sehr häufig
Untersuchungen	Gewicht erhöht	Häufig

MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
SMQ = Standardisierte MedDRA-Abfrage (Standardized MedDRA Query; eine Gruppierung mehrerer bevorzugter Begriffe nach MedDRA zur Erfassung eines medizinischen Konzepts).
[a] Häufigkeit basiert auf Laborwert.
[b] Blutungen beliebiger Art, (einschließlich GI-Blutung, subdurales Hämatom, Hämatom, Kontusion und Epistaxis).
[c] Periphere Neuropathie (eng gefasst).
[d] Niedrige Thiaminwerte unter 70 nmol/l basierend auf Laborwerten in den Daten von FEDR-MF-002; siehe unten für eine eingehendere Erläuterung.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Wernicke-Enzephalopathie, niedriges Thiamin
Historische Daten weisen auf ein höheres Risiko einer Wernicke-Enzephalopathie (WE) ohne Thiaminsupplementierung hin, insbesondere bei Patienten, die im klinischen Programm vor der Zulassung höhere Dosen als 400 mg FEDR täglich erhielten (siehe Abschnitt 4.9. Überdosierung). Zusätzliche Langzeitdaten aus dem Programm nach Zulassung weisen jedoch auf ein geringeres WE-Risiko unter Thiaminsupplementierung (1/486 [0,2 %]) sowie unter klinischer Überwachung und Laborkontrolle auf niedrige Thiaminspiegel, wie klinisch angezeigt, bei der zugelassenen Dosis von 400 mg hin.

In einer randomisierten, kontrollierten Post-Marketing-Studie (FEDR-MF-002) von Fedratinib im Vergleich zur besten verfügbaren Therapie (Best Available Therapy, BAT) lag die Inzidenz von Thiaminspiegeln unterhalb der unteren Normgrenze (< 70 nmol/l) bei 20,9 % für Fedratinib gegenüber 4,5 % für BAT. Thiaminspiegel < 30 nmol/l wurden in der Studie nicht beobachtet. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten niedriger Thiaminspiegel nach Beginn der Behandlung mit Fedratinib betrug 29,5 Tage. Die Häufigkeit niedriger Thiaminspiegel bei Teilnehmern, die Fedratinib erhielten, betrug 4,8 % bei denjenigen, die eine Thiaminsupplementierung von 100 mg oral pro Tag erhielten im Vergleich zu 23,9 % bei denjenigen, die keine Thiaminsupplementierung erhielten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 für eine Anleitung bezüglich Überwachung und Management).

Gastrointestinale Toxizität
Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe gehören zu den häufigsten Nebenwirkungen bei den mit Inrebic behandelten Patienten. Bei MF-Patienten, die mit 400 mg Inrebic behandelt wurden, traten bei 55,3 % der Patienten Diarrhoe, bei 49,6 % der Patienten Übelkeit und bei 32,5 % der Patienten Erbrechen auf. Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen Grad 3/4 traten bei 3,3 %, 1 % bzw. 1 % der Patienten auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe jeglichen Grades betrug 8,0, 8,5 bzw. 8,0 Tage, wobei 27,6 %, 17,9 % bzw. 32,1 % innerhalb von 2 Wochen nach Behandlungsbeginn auftraten. Dosisunterbrechungen und -reduktionen aufgrund von Übelkeit wurden bei 3,5 % bzw. 3,5 % der Patienten berichtet. Dosisunterbrechungen und -reduktionen aufgrund von Erbrechen wurden bei 3,7 % bzw. 1,4 % der Patienten berichtet. Dosisunterbrechungen und -reduktionen aufgrund von Diarrhoe wurden bei 4,9 % bzw. 2,3 % der Patienten berichtet. Inrebic 400 mg wurde aufgrund von Übelkeit, Diarrhoe und Erbrechen gelegentlich dauerhaft abgesetzt, und zwar bei 1,0 %, 1,2 % bzw. 0,4 % (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 für eine Anleitung bezüglich Überwachung und Management).

Anämie
40,3 % der Patienten mit primärer oder sekundärer Myelofibrose, die mit 400 mg Inrebic behandelt wurden, entwickelten eine Anämie Grad 3/4. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines Anämie-Ereignisses Grad 3 betrug etwa 43 Tage, wobei 27,4 % der Fälle innerhalb von 3 Monaten nach Behandlungsbeginn auftraten. Bei 1,2 % der Patienten wurde 400 mg Inrebic aufgrund von Anämie dauerhaft abgesetzt. Bei einer längeren Exposition in Studie FEDR-MF-002 erhielten 73 % der mit Inrebic behandelten Patienten (einschließlich jener, die vor Beginn der Behandlung mit Inrebic Transfusionen erhalten hatten) Erythrozytentransfusionen (mit einer medianen Anzahl der Transfusionen von 1,3 Einheiten je 28 Tage (Q1, Q3: 0,451, 3,11)), und bei 0,7 % der Patienten wurde 400 mg Inrebic aufgrund von Anämie dauerhaft abgesetzt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 für eine Anleitung bezüglich Überwachung und Management).

Thrombozytopenie/Blutung
13,8 % der Patienten mit primärer oder sekundärer Myelofibrose, die mit 400 mg Inrebic behandelt wurden, entwickelten eine Thrombozytopenie Grad 3 (10,1 %) bzw. eine Thrombozytopenie Grad 4 (3,7 %). Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer Thrombozytopenie Grad 3/4 betrug etwa 30 Tage, wobei 10,1 % der Fälle innerhalb von 3 Monaten nach Behandlungsbeginn auftraten. Bei 2,7 % der Patienten wurde die Behandlung aufgrund einer Thrombozytopenie abgesetzt. Während der gesamten Behandlungsdauer wurden Blutungen jeglicher Art bei 29,2 % und Ereignisse von Grad 3/4 jeglicher Art bei 6,2 % beobachtet. In klinischen Studien nach der Zulassung wurden bei 248 Patienten Blutungen jeglicher Art bei 28,2 % und Ereignisse von Grad 3/4 bei 7,7 % beobachtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 für eine Anleitung bezüglich Überwachung und Management).

Neutropenie
Bei 4,5 % der Patienten trat eine Neutropenie Grad 3/4 auf und Dosisunterbrechungen aufgrund von Neutropenie wurden bei 1,0 % der Patienten berichtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 für eine Anleitung bezüglich Überwachung und Management).

Hepatische Toxizität
Bei 8,0 % bzw. 5,6 % der mit 400 mg Inrebic behandelten Patienten traten Erhöhungen von ALT und AST (alle Grade) auf, Grad 3/4 bei 3,1 % bzw. 1,2 %. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen einer Transaminasen-Erhöhung im Hinblick auf ALT und AST jeglichen Grades betrug etwa 57 Tage (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 für eine Anleitung bezüglich Überwachung und Management).

Erhöhte Amylase/Lipase
Bei 2,5 % bzw. 5,1 % der mit Inrebic behandelten MF-Patienten traten Erhöhungen der Amylase und/oder Lipase (alle Grade) auf, wobei Erhöhungen von Grad 3/4 bei 0,8 % bzw. 2,7 % auftraten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Erhöhung der Amylase oder Lipase jeglichen Grades betrug 43 bzw. 85 Tage. Bei 0,2 % bzw. 0,6 % der Patienten, die 400 mg Inrebic erhielten, wurde die Behandlung aufgrund einer Erhöhung der Amylase und/oder Lipase dauerhaft abgesetzt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 für eine Anleitung bezüglich Überwachung und Management).

Erhöhtes Kreatinin
Bei 8,0 % der MF-Patienten, die 400 mg Inrebic einnahmen, traten Erhöhungen von Kreatinin (alle Grade) auf, wobei bei 0,4 % der Patienten Erhöhungen von Grad 3/4 beobachtet wurden. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Erhöhung von Kreatinin jeglichen Grades betrug 15 Tage. Dosisunterbrechungen und -reduktionen aufgrund von erhöhtem Kreatinin wurden bei 1,4 % bzw.

1,0 % der Patienten berichtet. Bei 0,6 % der mit 400 mg Inrebic behandelten Patienten wurde die Behandlung aufgrund von erhöhtem Kreatinin dauerhaft abgesetzt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Uveitis
In den gepoolten Daten von drei klinischen Studien nach der Zulassung trat Uveitis bei 4,4 % der mit Inrebic behandelten Patienten auf [FREEDOM (einarmig): 0 von 38 Patienten (0 %); FREEDOM2 (kontrolliert): 5 von 182 Patienten (3 %) im Inrebic-Arm, 0 von 67 Patienten (0 %) im Kontrollarm; FEDR-MF-003 (einarmig): 6 von 31 Patienten (19 %)]. Es ist zu beachten, dass die Studie FEDR-MF-003 ausschließlich an japanischen Patienten durchgeführt wurde. Insgesamt brachen drei (27 %) der 11 betroffenen Patienten die Behandlung aufgrund einer Uveitis ab.

Unter den Patienten mit Uveitis trat bei den meisten (55 %) mehr als eine Episode auf, wobei 60 % der Episoden Grad 1/2 und 40 % Grad 3/4 aufwiesen. Topische Steroide waren bei 75 % der Episoden ausreichend für die Behandlung und systemische Steroide wurden in 25 % der Episoden benötigt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Erfahrung zur Überdosierung von Inrebic ist begrenzt. Während der klinischen Studien mit Inrebic bei Myelofibrose-Patienten wurde die Dosierung auf bis zu 600 mg pro Tag erhöht, einschließlich einer versehentlichen Überdosierung von 800 mg. Bei Dosierungen über 400 mg traten tendenziell häufiger gastrointestinale Toxizität, Ermüdung und Schwindelgefühl sowie Anämie und Thrombozytopenie auf. In gepoolten klinischen Studiendaten war eine Enzephalopathie einschließlich der Wernicke-Enzephalopathie mit Dosen von 500 mg assoziiert. Im Falle einer Überdosierung sollte Inrebic nicht weiter verabreicht werden; die Person sollte klinisch überwacht werden und unterstützende Maßnahmen sollten, wie klinisch angezeigt, durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EJ02

Wirkmechanismus

Fedratinib ist ein Kinase-Inhibitor mit Aktivität gegen Wildtyp und mutationsaktivierte Janus-assoziierte Kinase 2 (JAK2) und FMS-ähnliche Tyrosinkinase 3 (FLT3). Fedratinib ist ein JAK2-selektiver Inhibitor mit höherer inhibitorischer Aktivität gegenüber JAK2 als gegenüber den anderen Familienmitgliedern JAK1, JAK3 und TYK2. Fedratinib reduzierte die JAK2-vermittelte Phosphorylierung von Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkriptionsproteine (STAT3/5) und hemmte die Proliferation maligner Zellen *in vitro* und *in vivo*.

Pharmakodynamische Wirkungen

Fedratinib hemmt die Zytokin-induzierte Signal Transducer and Activator of Transcription(STAT3)-Phosphorylierung im Vollblut von Myelofibrose-Patienten. Die Verabreichung einer Einzeldosis von 300, 400 oder 500 mg Fedratinib führte zu einer maximalen Hemmung der STAT3-Phosphorylierung etwa 2 Stunden nach der Verabreichung, wobei die Werte nach 24 Stunden fast wieder zum Ausgangswert zurückkehrten. Ähnliche Hemmungsgrade wurden bei der Steady-State-PK an Tag 15 im Zyklus 1, nach Verabreichung von 300, 400 oder 500 mg Fedratinib pro Tag erreicht.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Drei wichtige klinische Studien (JAKARTA, JAKARTA2 und FEDR-MF-002) wurden mit Myelofibrose-Patienten durchgeführt. JAKARTA war eine randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie bei Patienten, die nicht mit JAK-Inhibitoren vorbehandelt waren. JAKARTA2 war eine einarmige Studie bei Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt worden waren.

JAKARTA: Myelofibrose-Patienten, die nicht mit JAK-Inhibitoren vorbehandelt waren
Bei JAKARTA handelte es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie bei Patienten mit Intermediärrisiko 2 - oder Hochrisiko-MF, mit post-PV-MF oder post-ET-MF mit Splenomegalie und Thrombozytenzahl ≥ 50 x 10^9/l. Insgesamt wurden 289 Patienten randomisiert und erhielten entweder Inrebic 500 mg (N = 97), 400 mg (N = 96) oder Placebo (N = 96) einmal täglich über mindestens 24 Wochen (6 x 28-Tages-Zyklen). Placebo-Patienten konnten nach 24 Wochen zur aktiven Behandlung wechseln. Die 400 mg Dosis schien besser verträglich zu sein als die 500 mg Dosis, im 400 mg-Arm berichteten weniger Patienten über unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4, die unter Behandlung aufgetreten sind (treatment emergent

adverse events, TEAE), über TEAE, die zu einer Dosisreduktion oder Dosisunterbrechung führten, und über TEAE, die zu einem dauerhaften Absetzen der Behandlung führten. 59 % der Patienten waren männlich und das mediane Alter betrug 65 Jahre (Spanne: 27 bis 86 Jahre), wobei 40 % der Patienten zwischen 65 und 74 Jahre alt waren und 11 % der Patienten mindestens 75 Jahre alt waren. 64 % der Patienten hatten eine primäre MF, 26 % eine post-PV-MF und 10 % eine post-ET-MF. 52 % der Patienten wiesen eine Intermediärrisiko 2-Erkrankung, und 48 % eine Hochrisiko-Erkrankung auf. Der mediane Hämoglobinwert bei Therapiebeginn betrug 10,2 g/dl (Spanne: 4,5 bis 17,4 g/dl). Die mediane Thrombozytenzahl betrug 213,5 x 10^9/l (Spanne: 23,0 bis 1.155,0 x 10^9/l); 16,3 % der Patienten hatten eine Thrombozytenzahl < 100 x 10^9/l und 83,7 % der Patienten hatten eine Thrombozytenzahl ≥ 100 x 10^9/l. Die Patienten hatten bei Therapiebeginn eine mediane tastbare Milzlänge von 15 cm (Spanne: 4 bis 40 cm) und ein medianes Milzvolumen von 2.568,0 ml (Spanne: 316 bis 8.244 ml), gemessen mittels Magnetresonanztomografie (MRT) oder Computertomografie (CT). (Das mediane normale Milzvolumen beträgt etwa 215 ml).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil der Patienten, die in Woche 24 (Ende von Zyklus 6) eine Reduktion des Milzvolumens um ≥ 35 % gegenüber Baseline erreichten, gemessen mittels MRT oder CT, mit Bestätigung 4 Wochen später.

Der wichtigste sekundäre Endpunkt war der Anteil der Patienten mit einer Reduktion des Gesamtsymptom-Scores (TSS) um ≥ 50 % ab Therapiebeginn bis zum Ende von Zyklus 6, gemessen mittels modifiziertem Myelofibrose-Symptombewertungsformular (MFSAF)-Tagebuch v2.0.

Die Analysen der Reduktion des Milzvolumens sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Prozentualer Anteil der Patienten, die in der Phase-III-Studie JAKARTA eine Reduktion des Milzvolumens ab Baseline bis zum Ende von Zyklus 6 erreicht haben (Intent-to-Treat(ITT)-Population)

Milzvolumen und Milzgröße am Ende von Zyklus 6	Inrebic 400 mg N = 96 n (%)	Placebo N = 96 n (%)
Milzvolumen		
Anzahl (%) der Patienten mit Reduktion des Milzvolumens um 35 % oder mehr am Ende von Zyklus 6	45 (46,9)	1 (1,0)
95 %-Konfidenzintervall	36,9; 56,9	0,0; 3,1
p-Wert	p < 0,0001	
Anzahl (%) der Patienten mit Reduktion des Milzvolumens um 35 % oder mehr am Ende von Zyklus 6 (mit einem Follow-up Scan 4 Wochen später)	35 (36,5)	1 (1,0)
95 %-Konfidenzintervall	26,8; 46,1	0,0; 3,1
p-Wert	p < 0,0001	

Ein höherer Anteil der Patienten in der Gruppe mit 400 mg Inrebic erreichte eine Reduktion des Milzvolumens gegenüber Baseline um ≥ 35 %, unabhängig vom Vorhandensein oder Fehlen der JAK^{V617F}-Mutation.

Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen betrug die mediane Dauer des Milzansprechens 18,2 Monate für die Gruppe mit Inrebic 400 mg.

Das modifizierte MFSAF umfasste 6 MF-assoziierte Hauptsymptome: Nachtschweiß, Juckreiz, abdominale Beschwerden, frühe Sättigung, Schmerzen unter den Rippen auf der linken Seite und Knochen- oder Muskelschmerzen. Die Symptome wurden auf einer Skala von 0 (fehlend) bis 10 (am schlimmsten vorstellbar) gemessen.

Der prozentuale Anteil der Patienten (95 %-Konfidenzintervall) mit einer Reduktion um ≥ 50 % im TSS am Ende von Zyklus 6 war 40,4 % (36/89, 95 %-KI: 30,3 %, 50,6 %) im Inrebic 400 mg-Arm und 8,6 % (7/81, 95 %-KI: 2,5 %, 14,8 %) im Placebo-Arm.

JAKARTA2: Myelofibrose-Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt worden waren

JAKARTA2 war eine multizentrische, offene, einarmige Studie mit Patienten, die zuvor Ruxolitinib erhalten hatten, mit Intermediärrisiko 1 mit Symptomen, mit Intermediärrisiko 2 oder Hochrisiko primärer Myelofibrose (PMF), einer post-PV-MF oder einer post-ET-MF, mit Splenomegalie und Thrombozytenzahl ≥ 50 x 10^9/l. Insgesamt wurden 97 stark vorbehandelte Patienten aufgenommen (79 % der Patienten hatten ≥ 2 vorherige Therapien erhalten, und 13 % hatten ≥ 4 vorherige Therapien erhalten) und begannen die Behandlung mit Inrebic 400 mg einmal täglich, wobei eine Dosiseskalation auf bis zu 600 mg gestattet war. 55 % der Patienten waren männlich und das mediane Alter betrug 67 Jahre (Spanne: 38 bis 83 Jahre), wobei 46 % der Patienten zwischen 65 und 74 Jahre alt waren und 17 % der Patienten mindestens 75 Jahre alt waren. 55 % der Patienten wiesen eine primäre MF auf, 26 % eine post-PV-MF und 19 % eine post-ET-MF. 16 % der Patienten hatten eine Intermediärrisiko 1-Erkrankung mit Symptomen, 49 % hatten eine Intermediärrisiko 2-Erkrankung und 35 % hatten eine Hochrisiko-Erkrankung. Der mediane Hämoglobinwert bei Therapiebeginn betrug 9,8 g/dl (Spanne: 6,8 bis 15,3 g/dl). Die mediane Thrombozytenzahl betrug 147,0 x 10^9/l (Spanne: 48,0 bis 929,0 x 10^9/l) bei Therapiebeginn; 34,0 % der Patienten hatten eine Thrombozytenzahl < 100 x 10^9/l und 66,0 % der Patienten hatten eine Thrombozytenzahl ≥ 100 x 10^9/l. Die Patienten hatten bei Therapiebeginn eine mediane tastbare Milzlänge von 18 cm (Spanne: 5 bis 36 cm) und ein medianes Milzvolumen von 2.893,5 ml (Spanne: 737 bis 7.815 ml), gemessen mit MRT oder CT.

Die mediane Dauer der vorherigen Exposition mit Ruxolitinib betrug 10,7 Monate (Spanne: 0,1 bis 62,4 Monate). 71 % der Patienten hatten vor Eintritt in die Studie eine Dosis von entweder 30 mg oder 40 mg Ruxolitinib täglich erhalten.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil der Patienten, die am Ende von Zyklus 6 eine Reduktion des Milzvolumens um ≥ 35 % gegenüber Baseline erreichten, gemessen mit MRT oder CT.

Für den primären Endpunkt betrug der prozentuale Anteil der Patienten (95 %-Konfidenzintervall), die mit der 400-mg-Dosis am Ende von Zyklus 6 eine Reduktion des Milzvolumens um ≥ 35 % gemäß MRT oder CT erreichten, 22,7 % (22/97, 95 %-KI: 14,8 %, 32,3 %).

FEDR-MF-002

MF-002 war eine multizentrische, offene, randomisierte Phase-III-Studie zur Beurteilung von Fedratinib im Vergleich zur besten verfügbaren Therapie für Patienten mit MF mit intermediärem oder hohem Risiko nach DIPSS, Post-PV-MF oder Post-ET-MF, die alle zuvor mit Ruxolitinib behandelt worden waren. Das primäre Ziel der Studie war die Messung des Anteils der Patienten, die am EOC6 mindestens eine 35 %ige Reduktion im SVR35, gemessen mittels MRT oder CT erreichten. Die wichtigen sekundären Endpunkte waren die Symptomansprechrate (≥ 50 % Reduktion des TSS am EOC6) und die Ansprechrate in Bezug auf das Milzvolumen (≥ 25 % SVR am EOC6).

Insgesamt wurden 201 Patienten randomisiert: 134 in den FEDR-Arm und 67 in den BAT-Arm. Von den dem BAT-Arm zugewiesenen Patienten wechselten 48 nach dem Ende von Zyklus 6 zu FEDR.
Der prozentuale Anteil der Patienten mit einer SVR um mindestens 35 % am EOC6 betrug 35,8 % im FEDR-Arm und 6,0 % im BAT-Arm. Für beide wichtigen sekundären Endpunkte (≥ 50 % Reduktion des TSS am EOC6, ≥ 25 % SVR am EOC6) wurde eine statistisch signifikante Überlegenheit von FEDR gegenüber BAT gezeigt (34,1 % vs. 11,69 % bzw. 47 % vs. 13,4 %).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Inrebic eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von MF gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Fedratinib 300 mg bis 500 mg einmal täglich (das 0,75- bis 1,25-Fache der empfohlenen Dosis von 400 mg) führt zu einem dosisproportionalen Anstieg des geometrischen Mittels der C_{max} und der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve über das Dosierungsintervall (AUC_{tau}) für Fedratinib. Die mittleren Steady-State-Werte werden innerhalb von 15 Tagen täglicher Verabreichung erreicht. Die mittleren Akkumulationsverhältnisse sind bei erwachsenen Patienten mit primärer MF, post-PV-MF oder post-ET-MF vergleichbar und reichen vom 3- bis zum 4-Fachen.

Bei einer Dosis von 400 mg einmal täglich beträgt das geometrische Mittel (Variationskoeffizient, %CV) der $C_{max,ss}$ von Fedratinib 1.804 ng/ml (49 %) und $AUC_{tau,ss}$ 26.870 ng.Std/ml (43 %) bei Patienten mit Myelofibrose.

Nach oraler Verabreichung von 400 mg einmal täglich wird Fedratinib schnell resorbiert und erreicht in 3 Stunden (Bereich: 2 bis 4 Stunden) die C_{max} im Steady State. Basierend auf einer Massenbilanzstudie am Menschen wird die orale Resorption von Fedratinib auf ungefähr 63 – 77 % geschätzt.

Eine fettarme, kalorienarme (insgesamt 162 Kalorien: 6 % aus Fett, 78 % aus Kohlenhydraten und 16 % aus Protein) oder eine fettreiche, kalorienreiche (insgesamt 815 Kalorien: 52 % aus Fett, 33 % aus Kohlenhydraten und 15 % aus Protein) Mahlzeit erhöhte bei einer Einzeldosis von 500 mg Fedratinib die AUC_{inf} auf bis zu 24 % und die C_{max} auf bis zu 14 %. Daher kann Fedratinib mit oder ohne Nahrung eingenommen werden, da keine klinisch bedeutsame Wirkung auf die Pharmakokinetik von Fedratinib mit Nahrung beobachtet wurde. Die Verabreichung mit einer fettreichen Mahlzeit kann die Inzidenz von Übelkeit und Erbrechen verringern, daher wird die Einnahme von Fedratinib mit einer Mahlzeit empfohlen.

Verteilung

Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen von Fedratinib im Steady State beträgt 1.770 l bei Patienten mit Myelofibrose bei einer einmal täglichen Dosis von 400 mg, was auf eine ausgedehnte Gewebeverteilung schließen lässt. Die Bindung von Fedratinib an humanes Plasmaprotein beträgt ungefähr 95 %, die Bindung erfolgt hauptsächlich an α1-Säureglykoprotein.

Biotransformation

Fedratinib wird *in vitro* von mehreren CYP metabolisiert, überwiegend durch CYP3A4 und zu einem geringeren Anteil durch CYP2C19 und FMO.

Fedratinib war die vorherrschende Form (etwa 80 % der Plasma-Radioaktivität) in der systemischen Zirkulation nach oraler Verabreichung von radioaktiv markiertem Fedratinib. Keiner der Metaboliten trägt mehr als 10 % zur gesamten ausgangsstoffbezogenen Exposition im Plasma bei.

Elimination

Nach einer oralen Einzeldosis von radioaktiv markiertem Fedratinib erfolgte die Elimination hauptsächlich durch Verstoffwechselung, wobei etwa 77 % der Radioaktivität über die Fäzes und nur etwa 5 % mit dem Urin ausgeschieden wurden. Der unveränderte

Wirkstoff war der Hauptbestandteil *der Ausscheidungen* und machte im Durchschnitt etwa 23 % bzw. 3 % der Dosis im Fäzes bzw. Urin aus.

Die Pharmakokinetik von Fedratinib bei Patienten mit Myelofibrose ist gekennzeichnet durch eine biphasische Disposition mit einer effektiven Halbwertszeit von 41 Stunden, einer terminalen Halbwertszeit von etwa 114 Stunden und einer scheinbaren Clearance (CL/F) (%CV) von 13 l/Std (51 %).

Besondere Patientengruppen

Alter, Körpergewicht, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit
In einer populationspharmakokinetischen Analyse der kumulativen Daten von 452 Patienten wurde kein klinisch bedeutsamer Effekt auf die Pharmakokinetik von Fedratinib in Bezug auf Alter (die Analyse umfasste 170 Patienten im Alter von 65 bis 74 Jahren, 54 im Alter von 75 bis 84 Jahren und 4 im Alter von 85+ Jahren), Körpergewicht (40 bis 135 kg), Geschlecht (die Analyse umfasste 249 Männer und 203 Frauen) und ethnische Zugehörigkeit (die Analyse umfasste 399 Weiße, 7 Schwarze, 44 Asiaten und 2 andere) beobachtet.

Nierenfunktionsstörung
Nach einer Einzeldosis von 300 mg Fedratinib stieg die AUC_{inf} von Fedratinib bei Patienten mit moderater Nierenfunktionsstörung um das 1,5-Fache (CLcr 30 ml/min bis 59 ml/min nach C-G) und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung um das 1,9-Fache (CLcr 15 ml/min bis 29 ml/min nach C-G), im Vergleich zu derjenigen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (CLcr ≥ 90 ml/min nach C-G).

In einer populationspharmakokinetischen Analyse der kumulativen Daten von 452 Patienten wurde kein klinisch bedeutsamer Effekt auf die Pharmakokinetik von Fedratinib im Hinblick auf eine leichte Nierenfunktionsstörung (definiert als 60 ≤ CLcr < 90 ml/min) beobachtet.

Leberfunktionsstörung
Die Sicherheit und Pharmakokinetik einer oralen Einzeldosis Fedratinib wurde an Patienten mit normaler Leberfunktion und mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A, B) bei einer Dosis von 300 mg untersucht, sowie an Patienten mit normaler Leberfunktion und schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) bei einer Dosis von 200 mg. Bei Patienten mit leichter, mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung wurde im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion kein klinisch bedeutsamer Effekt auf die Pharmakokinetik von Fedratinib beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

In einer populationspharmakokinetischen Analyse der kumulativen Daten von 452 Patienten wurde kein klinisch bedeutsamer Effekt auf die Pharmakokinetik von Fedratinib im Hinblick auf eine leichte (definiert als Gesamt-Bilirubin ≤ ULN und AST > ULN oder Gesamt-Bilirubin 1- bis 1,5-Fache ULN und jede AST-Erhöhung; n = 115) oder moderate (definiert als Gesamt-Bilirubin > 1,5- bis 3-Fache ULN und jede AST; n = 17) Leberfunktionsstörung beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Fedratinib wurde in Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Verabreichung, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität sowie in einer Karzinogenitätsstudie untersucht. Fedratinib war im 6-monatigen Tg.rasH2-transgenen Mausmodell nicht genotoxisch und nicht karzinogen. Präklinische Studien haben gezeigt, dass Fedratinib bei klinisch relevanten Dosierungen den Thiamintransport im Gastrointestinaltrakt oder im Gehirn nicht hemmt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung über einen Zeitraum von bis zu 9 Monaten an Mäusen, Ratten und Hunden wurden hauptsächlich folgende Toxizitäten beobachtet: Knochenmarkhypoplasie; Hypertrophie, Nekrose und Proliferation der Gallenwege; lymphoide Atrophie/Depletion; Degeneration/Nekrose der Nierentubuli; Entzündung des Gastrointestinaltrakts; Degeneration/Nekrose von Skelett- und Herzmuskulatur; histiozytäre Infiltration der Lunge; Hinweise auf eine Immunsuppression einschließlich Lungenentzündung und/oder Abszesse. Die höchsten Plasma-Expositionen, die in den toxikologischen Studien mit wiederholten Dosen erreicht wurden, waren mit einer signifikanten Toxizität, einschließlich Mortalität, verbunden und lagen unter den verträglichen Plasma-Expositionen bei Patienten mit der höchsten empfohlenen Dosis von 400 mg, was darauf hinweist, dass Menschen weniger empfindlich auf die Toxizitäten von Fedratinib reagieren als präklinische Spezies. Bei den in den Toxikologiestudien untersuchten Spezies wurden keine klinisch relevanten Expositionen festgestellt. Deswegen sind diese Studien nur eingeschränkt nützlich für die Sammlung klinisch relevanter Sicherheitsdaten über Fedratinib.

Fertilität und frühe embryonale Entwicklung

Fedratinib hatte keinen Einfluss auf die Parameter des Östrogenzyklus, die Paarungsleistung, die Fruchtbarkeit, die Trächtigkeitsrate oder die Reproduktionsparameter bei männlichen oder weiblichen Ratten. Die Exposition (AUC) entsprach etwa dem 0,10- bis 0,13-Fachen der klinischen Exposition bei der empfohlenen Dosis von 400 mg einmal täglich. In einer Toxizitätsstudie bei wiederholten Dosen verursachte Fedratinib bei Expositionen, die in etwa der klinischen Exposition des Menschen entsprachen, Aspermie, Oligospermie und eine Degeneration der Tubuli seminiferi bei Rüden (siehe Abschnitt 4.6).

Embryofetale Entwicklung

Fedratinib, das trächtigen Ratten während der Organogenese (Trächtigkeitstage 6 bis 17) verabreicht wurde, war mit nachteiligen Auswirkungen auf den Embryo und den Fötus verbunden, darunter post-implantärer Verlust, geringeres fetales Körpergewicht und Skelettveränderungen. Diese Wirkungen traten bei Ratten bei etwa der 0,1-fachen klinischen Exposition bei der für den Menschen empfohlenen Tagesdosis von 400 mg auf. Bei Kaninchen verursachte Fedratinib bei der höchsten getesteten Dosis keine Entwicklungstoxizität (Exposition etwa das 0,08-Fache der klinischen Exposition bei der für den Menschen empfohlenen Tagesdosis).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet (enthält mikrokristalline Cellulose (E460) und hochdisperses Siliciumdioxid (E551)).
Natriumstearylfumarat (Ph. Eur.)

Kapselhülle

Gelatine (E441)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-oxid (E172)

Drucktinte

Schellack (E904) (gebleicht und wachsfrei)
Titandioxid (E171)
Propylenglycol (E1520)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus hochdichtem Polyethylen (HDPE) mit kindergesichertem Polypropylenverschluss und Induktionsversiegelung.

Jede Flasche enthält 120 Hartkapseln und ist in einem Pappkarton verpackt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist für eine sichere Beseitigung entsprechend den nationalen Anforderungen an den Apotheker zurückzugeben.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/20/1514/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 08. Februar 2021
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. Dezember 2025

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Arnulfstraße 29

80636 München
Medizinische Information
Telefon: 0800 0752002
e-Mail: medwiss.info@bms.com
www.bmsmedinfo.de