



INREBIC[®]

(fedratinib) capsules

100mg

INREBIC[®] terugbetaald in België vanaf 1 september 2023

Braine-l'Alleud, 1 september 2023

Geachte Dokter,

Bristol Myers Squibb (BMS) heeft het genoegen u te kunnen melden dat **INREBIC[®]** (fedratinib) **vanaf 1 september** terugbetaald wordt voor de behandeling van ziektegerelateerde splenomegalie of symptomen bij volwassen rechthebbenden met primaire myelofibrose, myelofibrose na polycythaemia vera of myelofibrose na essentiële trombocytemie die met ruxolitinib zijn behandeld en die niet langer in aanmerking komen voor een behandeling met ruxolitinib, bij rechthebbenden:

- met een risicocategorie van symptomatisch intermediair-1 risico (DIPSS score = 1) OF intermediair-2 of hoger risico (DIPSS \geq 2)
- EN met blasten in het perifere bloed < 10%
- EN met een symptomatische palpeerbare splenomegalie van \geq 5 cm onder de linker ribbenboog
- EN met bloedplaatjes \geq 50 $\times 10^9/l$
- EN met een levensverwachting van meer dan 6 maanden

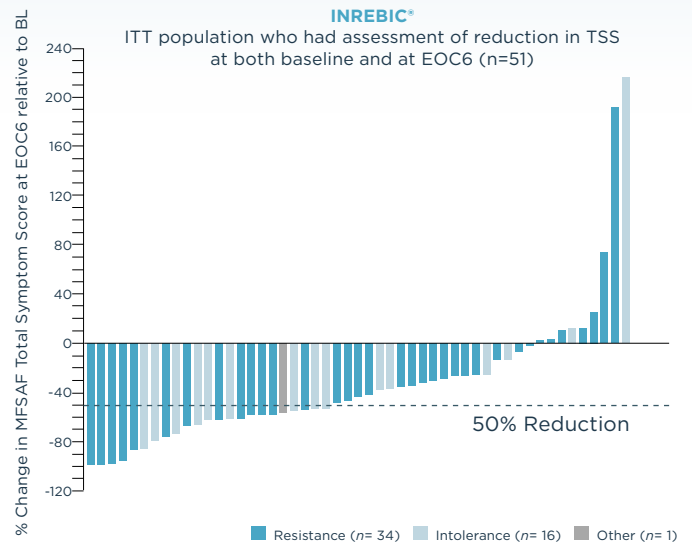
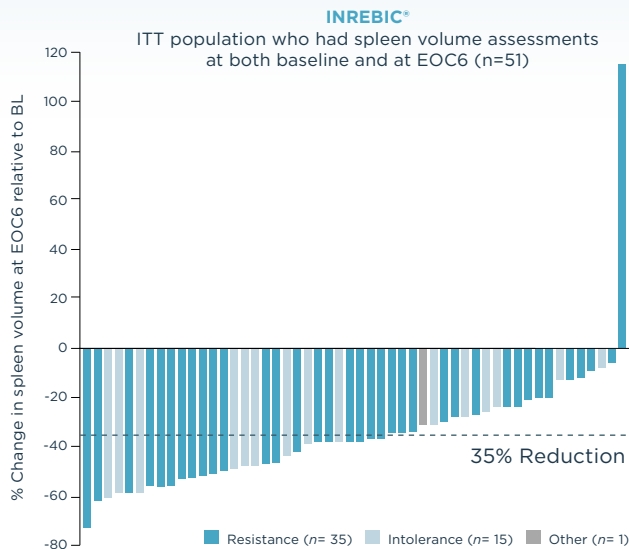
Een overgangsmaatregel van deze reglementering geldt voor rechthebbenden opgenomen in een klinisch programma en behandeld met deze niet vergoedbare specialiteit voor de behandeling van volwassen rechthebbenden met primaire myelofibrose, myelofibrose na polycythaemia vera of myelofibrose na essentiële trombocytemie die met ruxolitinib zijn behandeld, en voor zover de rechthebbende bij aanvang van de behandeling met **INREBIC[®]** voldeed aan de vergoedingscriteria bovenvermeld.

Het verderzetten van de behandeling met deze vergoedbare specialiteit kan op voorwaarde dat duidelijk wordt gestaafd dat de rechthebbende op klinisch vlak baat heeft bij het verderzetten van de behandeling wegens een blijvende vermindering van de miltgrootte en/of een blijvende verbetering van de symptomen ten opzichte van de uitgangswaarden bij aanvang van de behandeling.

*Deze goedkeuring is gebaseerd op de resultaten van de JAKARTA2-studie (Fase 2), die de doeltreffendheid en veiligheid van **INREBIC[®]**, voor deze indicatie, heeft aangetoond.*

JAKARTA2 (re-analyse) : Werkzaamheidsgegevens van INREBIC® bij patiënten behandeld met ruxolitinib

- ▶ **INREBIC®** toonde een klinisch significante afname van de miltomvang ($\geq 35\%$) bij 31%* van de patiënten aan het einde van cyclus 6.²
- ▶ **INREBIC®** toonde een afname van de grootte van de miltomvang aan bij 98% van de patiënten.^{2**}
- ▶ **INREBIC®** toonde een klinisch significante afname van de symptomen ($\geq 50\%$) bij 27%* van de patiënten. patiënten aan het einde van cyclus 6.²



Het aantal vergoedbare verpakkingen zal rekening houden met een maximale aanbevolen posologie van 400 mg per dag. **INREBIC®** wordt geleverd in een fles die bevat 120 harde capsules van 100 mg.

De behandeling dient voortgezet te worden zolang de rechthebbende hierbij baat heeft op klinisch vlak. Dosisaanpassingen kunnen overwogen worden voor hematologische en niet-hematologische toxiciteiten. De behandeling dient stopgezet te worden bij rechthebbenden die een dosis van 200 mg per dag niet verdragen.¹

De behandeling met **INREBIC®** mag niet worden gestart bij patiënten met thiaminedeficiëntie totdat de thiaminespiegels zijn gecorrigeerd. Tijdens de behandeling moeten de thiaminespiegels periodiek worden bepaald.¹

De vergoeding van de specialiteit moet aangevraagd worden door een arts-specialist in de inwendige geneeskunde met bijzondere beroepsbekwaamheid in de hematologie. De vergoeding wordt voor hernieuwbare periodes van maximaal 12 maanden toegestaan, telkens op basis van een elektronische aanvraag, ingediend door de via het eHealth platform geïdentificeerde en geauthentificeerde arts-specialist.

INREBIC® (100 mg - 120 harde capsules) wordt verkocht tegen een prijs van **3788,40€** (buitenbedrijf).

Aarzel niet om contact met ons op te nemen als u meer informatie wenst.

Hoogachtend,

Alain Melis

Product Specialist Hematology

GSM: +32 477 37 83 11



¹ INREBIC® SmPC; ² Harrison et al., 2020

ITT, intent-to-treat; TSS, total symptom score; BL, baseline; MSAF, myelofibrosis symptom assessment form

*22,7% van de patiënten die INREBIC® 400 mg kregen, bereikten een afname van de grootte van de milt van $\geq 35\%$ aan het einde van cyclus 6.¹

**Analyse van 51 patiënten bij de grootte van de milt bij aanvang en aan het einde van cyclus 6 werd bepaald

ESSENTIËLE GEGEVENS Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen. **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL** Inrebic 100 mg harde capsules **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING** Elke harde capsule bevat fedratinibdihydrochloridemonohydraat, equivalent aan 100 mg fedratinib. Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1. **3. FARMACEUTISCHE VORM** Harde capsule. Rondbruine ondoorzichtige capsules, 21,4 - 22,0 mm (maat 0), bedrukt met "FEDR" op de dop en "100 mg" op de romp in witte inkt. **4. KLINISCHE GEGEVENS 4.1. Therapeutische indicaties** Inrebic is geïndiceerd voor de behandeling van ziektegerelateerde splenomegalie of symptomen bij volwassen patiënten met primaire myelofibrose, myelofibrose na polycythaemia vera of myelofibrose na essentiële trombocytomie die niet eerder met remmers voor Janusgeassocieerde kinase (JAK) behandeld zijn of die met ruxolitinib zijn behandeld. **4.2. Dosering en wijze van toediening** Behandeling met Inrebic moet worden gestart en gemonitord onder toezicht van een arts met ervaring in het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker. **Dosering** Patiënten die worden behandeld met ruxolitinib moeten vóór aanvang van de behandeling met Inrebic het gebruik van ruxolitinib afbouwen en staken volgens de voorschrijfinformatie van ruxolitinib. Voor aanvang van de behandeling met Inrebic, periodiek tijdens de behandeling en zoals klinisch geïndiceerd moeten baselinetesten van thiaminespiegel (vitamine B1), volledig bloedbeeld, leverwaarden, amylase/lipase, stikstof in bloedureum (BUN) en creatinine bepaald worden. De behandeling met Inrebic mag niet worden begonnen bij patiënten met een tekort aan thiamine, totdat de thiaminespiegel gecorrigeerd is (zie rubriek 4.4). Het starten van de behandeling met Inrebic wordt niet aanbevolen bij patiënten met een aantal bloedplaatjes op de baselijn lager dan $50 \times 10^9/l$ en een absoluut aantal neutrofielen (ANC) $< 1,0 \times 10^9/l$. Het wordt aanbevolen profylactisch anti-emetica te gebruiken overeenkomstig de lokale klinische praktijk gedurende de eerste 8 weken van de behandeling en daarna verder zoals klinisch geïndiceerd (zie rubriek 4.4). Toediening van Inrebic met een vetrijke maaltijd kan de incidentie van misselijkheid en braken verminderen. De aanbevolen dosis Inrebic is 400 mg eenmaal daags. De behandeling kan worden voortgezet zolang dit klinisch gunstig is voor de patiënt. Dosisaanpassingen dienen te worden overwogen bij hematologische en niet-hematologische toxiciteiten (tabel 1). Inrebic moet worden stopgezet bij patiënten die geen dosis van 200 mg per dag kunnen verdragen. Als een dosis wordt gemist, moet de volgende geplande dosis de volgende dag genomen worden. Er mogen geen extra capsules worden genomen om de gemiste dosis te compenseren. **Dosisaanpassingen** Dosisaanpassingen vanwege hematologische toxiciteiten, niet-hematologische toxiciteiten en de behandeling van Wernicke-encefalopathie (WE) zijn weergegeven in tabel 1. **Aanpassingen van de thiaminespiegel** Vóór de start van de behandeling en tijdens de behandeling moet de thiaminespiegel worden gecorrigeerd indien deze te laag is. Tijdens de behandeling moet de thiaminespiegel periodiek worden bepaald (bijv. maandelijks gedurende de eerste 3 maanden en daarna om de 3 maanden) en zoals klinisch geïndiceerd (zie rubriek 4.4). **Dosisaanpassingen bij het gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers** Als gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers niet kan worden vermeden, moet de dosis van Inrebic worden verlaagd tot 200 mg. Patiënten dienen zorgvuldig te worden gemonitord (bijv. ten minste wekelijks) op veiligheid (zie rubriek 4.4 en 4.5). In gevallen waarin gelijktijdige toediening met een sterke CYP3A4-remmer wordt stopgezet, moet de dosis van Inrebic worden verhoogd tot 300 mg eenmaal daags gedurende de eerste twee weken na stopzetting van de CYP3A4-remmer en vervolgens 400 mg eenmaal daags als dit wordt verdragen. Zo nodig moeten extra dosisaanpassingen worden verricht, op basis van de monitoring van Inrebic-gerelateerde veiligheid en werkzaamheid. **Weer verhogen van de dosis** De dosis kan worden verhoogd met maandelijks één dosisniveau tot het oorspronkelijke dosisniveau is bereikt als de bijwerking ten gevolge van het gebruik van Inrebic waar dosisverlaging voor nodig was onder controle is met een efficiënte behandeling en toxiciteit gedurende ten minste 28 dagen is verdwenen. Weer verhogen van de dosis is niet aanbevolen als de dosisverlaging plaatsvond vanwege een niet-hematologische toxiciteit van graad 4, alanineaminotransferase (ALAT) \geq graad 3, aspartaataminotransferase (ASAT) of verhoging van totaalbilirubine of recidief van een hematologische toxiciteit van graad 4. **Tabel 1: Dosisverlagingen bij tijdens de behandeling opkomende hematologische toxiciteit, niet-hematologische toxiciteit en behandeling van Wernicke-encefalopathie.** Hematologische toxiciteit. Dosisverlaging. Trombocytopenie van graad 3 met actieve bloeding (aantal bloedplaatjes $< 50 \times 10^9/l$) of trombocytopenie van graad 4 (aantal bloedplaatjes $< 25 \times 10^9/l$). Stop met de dosis Inrebic tot deze toxiciteit afgenomen is tot \leq graad 2 (aantal bloedplaatjes $< 75 \times 10^9/l$) of tot de baselijn. Start opnieuw met een dagelijkse dosis die 100 mg lager is dan de laatste toegediende dosis. Neutropenie van graad 4 (absoluut aantal neutrofielen [ANC] $< 0,5 \times 10^9/l$). Stop met de dosis Inrebic tot deze toxiciteit afgenomen is tot \leq graad 2 (hemoglobinewaarde $< 10,0$ g/dl) of tot baselijn. Start opnieuw met een dagelijkse dosis die 100 mg lager is dan de laatste toegediende dosis. Granulocytoefactoren kunnen worden gebruikt volgens het oordeel van de arts (zie rubriek 4.4 en 4.5). Anemie van graad 3 en hoger, transfusie geïndiceerd (hemoglobinewaarde $< 8,0$ g/dl). Stop met de dosis Inrebic tot deze toxiciteit afgenomen is tot \leq graad 2 (hemoglobinewaarde $< 10,0$ g/dl) of tot baselijn. Start opnieuw met een dagelijkse dosis die 100 mg lager is dan de laatste toegediende dosis. Opnieuw optreden van een hematologische toxiciteit van graad 4. Stopzetten van Inrebic volgens het oordeel van de arts. **Niet-hematologische toxiciteit. Dosisverlaging.** Misselijkheid, braken of diarree van \geq graad 3 dat/die binnen 48 uur niet reageert op ondersteunende maatregelen. Stop met de dosis Inrebic tot deze toxiciteit afgenomen is tot \leq graad 1 of tot baselijn. Start opnieuw met een dagelijkse dosis die 100 mg lager is dan de laatste toegediende dosis. \geq ALAT/ASAT van graad 3 ($> 5,0$ tot $20,0$ x bovengrens van normaal [ULN]) of bilirubine van graad 3 ($> 3,0$ tot $10,0$ ULN). Stop met de dosis Inrebic tot deze toxiciteit afgenomen is tot \leq graad 1 (ASAT/ALAT $>$ ULN - $3,0$ x ULN) of bilirubine ($>$ ULN - $1,5$ x ULN) of tot de baselijn. Start opnieuw met een dagelijkse dosis die 100 mg lager is dan de laatste toegediende dosis. Controleer ALAT, ASAT en bilirubine (totaal en direct) elke 2 weken gedurende ten minste 3 maanden na de dosisverlaging. Als graad 3 of hoger opnieuw optreedt, de behandeling met Inrebic staken. Amylase/lipase \geq graad 3 ($> 2,0$ tot $5,0$ x ULN). Stop met de dosis Inrebic tot deze toxiciteit afgenomen is tot \leq graad 1 ($>$ ULN - $1,5$ x ULN) of tot baselijn. Start opnieuw met een dagelijkse dosis die 100 mg lager is dan de laatste toegediende dosis. Controleer amylase/lipase elke 2 weken gedurende ten minste 3 maanden na de dosisverlaging. Als graad 3 of hoger opnieuw optreedt, de behandeling met Inrebic staken. Andere niet-hematologische toxiciteiten \geq graad 3. Stop met de dosis Inrebic tot deze toxiciteit afgenomen is tot \leq graad 1 of tot baselijn. Start opnieuw met een dagelijkse dosis die 100 mg lager is dan de laatste toegediende dosis. **Behandeling van thiaminespiegel en Wernicke-encefalopathie (WE). Dosisverlaging.** Voor thiaminespiegel $<$ normale bereik (74 tot 222 nmol/l)*, maar ≥ 30 nmol/l zonder klachten of verschijnselen van WE. Stop de behandeling met Inrebic. Toedienen van dagelijks 100 mg oraal thiamine tot de thiaminespiegel hersteld is tot de normale waarde*. Overweeg de behandeling met Inrebic opnieuw op te starten wanneer de thiaminespiegel binnen het normale bereik* ligt. Voor thiaminespiegels < 30 nmol/l zonder klachten of verschijnselen van WE. Onderbreek de behandeling met Inrebic. Start behandeling met therapeutische doses parenterale thiamine tot de thiaminespiegel hersteld is tot het normale bereik*. Overweeg de behandeling met Inrebic opnieuw op te starten wanneer de thiaminespiegel binnen het normale bereik* ligt. Klachten of verschijnselen van WE, ongeacht de thiaminespiegel. Staak de behandeling met Inrebic en dien onmiddellijk therapeutische doses parenterale thiamine toe. *het normale thiaminebereik kan verschillen, afhankelijk van de door het laboratorium gebruikte methoden. **Speciale patiëntengroepen Nierinsufficiëntie** Voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring [CrCl] 15 ml/min. tot 29 ml/min. volgens Cockcroft-Gault [CG]) moet de dosis worden verlaagd tot 200 mg. Er wordt geen aanpassing van de startdosis aanbevolen voor patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (CrCl 30 ml/min. tot 89 ml/min. volgens CG). Vanwege mogelijke toename van de blootstelling kan het nodig zijn om patiënten met bestaande matige nierinsufficiëntie ten minste wekelijks te monitoren op veiligheid en, indien nodig, de dosis aan te passen op geleide van bijwerkingen. **Leverfunctiestoornis** De farmacokinetiek van Inrebic is niet geëvalueerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Gebruik van Inrebic bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C of totaalbilirubine > 3 maal de ULN en elke ASAT-stijging) moet worden vermeden. Er is geen aanpassing van de startdosis vereist voor patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornis. **Ouderen** Er zijn geen aanvullende dosisaanpassingen nodig bij oudere patiënten (> 65 jaar). **Pediatische patiënten** De veiligheid en werkzaamheid van Inrebic bij kinderen of adolescenten in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. **Wijze van toediening** Inrebic is voor oraal gebruik. De capsules mogen niet worden geopend, gebroken of gekauwd. Ze moeten in hun geheel ingeslikt worden, bij voorkeur met water en mogen met of zonder voedsel worden ingenomen. Toediening met een vetrijke maaltijd kan de incidentie van misselijkheid en braken verminderen, dus is het aanbevolen om de capsules met voedsel in te nemen.

INREBIC® België
100 mg - 120 harde capsules [3788,40 €]
(buitenbedrijf excl. BTW)

4.3. Contra-indicaties Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Zwangerschap (zie rubriek 4.6). **4.8. Bijwerkingen Samenvatting van het veiligheidsprofiel** De algemene veiligheidsinformatie van Inrebic werd beoordeeld bij 608 patiënten die continue doses Inrebic kregen in fase 1-, 2- en 3-kluis studies. **Primaire of secundaire myelofibrose (JAKARTA, JAKARTA2, ARD11936)** In klinische studies bij patiënten met primaire myelofibrose (MF), myelofibrose na polycythaemia vera (post-PV MF) of myelofibrose na essentiële trombocytomie (post-ET MF), behandeld met Inrebic 400 mg (N=203), waaronder patiënten die eerder blootgesteld waren aan ruxolitinib (N=97; JAKARTA2), was de mediane blootstelling 35,6 weken (bereik 0,7 tot 114,6 weken) en was het mediane aantal geïnitieerde cycli (1 cyclus = 28 dagen) 9 cycli. Van de 203 patiënten werd 63% blootgesteld gedurende 6 maanden of langer en 38% werd blootgesteld gedurende 12 maanden of langer. Bij de 203 patiënten met MF die met een dosis van 400 mg Inrebic werden behandeld in de klinische studies, waren de meest voorkomende niet-hematologische bijwerkingen diarree (67,5%), misselijkheid (61,6%) en braken (44,8%). De meest voorkomende hematologische bijwerkingen waren anemie (99,0%) en trombocytopenie (68,5%) op basis van laboratoriumwaarden (tabel 2). De meest voorkomende ernstige bijwerkingen bij MF-patiënten behandeld met 400 mg waren anemie (2,5%) op basis van gemelde bijwerkingen, niet op basis van laboratoriumwaarden) en diarree (1,5%). Bij 24% van de patiënten die 400 mg Inrebic kregen werd de behandeling permanent stopgezet als gevolg van een bijwerking ongeacht de oorzaak. **Overzichtstabel van bijwerkingen** Bijwerkingen uit klinische studies gedurende de gehele behandelingsduur (tabel 2) worden vermeld per systeem/orgaanklasse volgens MedDRA. Binnen elk(e) systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen in volgorde van frequentie geplaatst, met de vaakst voorkomende reacties bovenaan. Frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Tabel 2: Alle bijwerkingen per systeem/orgaanklasse en voorkeurstern Systeem/orgaanklasse Bijwerking Frequentie alle graden Infecties en parasitaire aandoeningen** Urinegeweefinfectie Zeer vaak **Bloed- en lymfestelselaandoeningen** Anemie^a Zeer vaak Trombocytopenie^a Zeer vaak Neutropenie^a Zeer vaak Bloeding^a Zeer vaak **Voedings- en stofwisselingsaandoeningen** Verhoogde lipase^a Zeer vaak Verhoogde amylase^a Zeer vaak **Zenuwstelselaandoeningen** Hoofdpijn Zeer vaak Wernicke-encefalopathie Vaak Duizeligheid Vaak **Bloedvataandoeningen** Hypertensie Vaak **Maag-darmstelselaandoeningen** Diarree Zeer vaak Braken Zeer vaak Misselijkheid Zeer vaak Obstipatie Zeer vaak Dyspepsie Vaak **Lever- en galaandoeningen** Verhoogde alanineaminotransferase^a Zeer vaak Verhoogde aspartaataminotransferase^a Zeer vaak **Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen** Botpijn Vaak Spierspasmus Zeer vaak Pijn in de ledematen Vaak **Nier- en urinewegaandoeningen** Bloedcreatinine verhoogd^a Zeer vaak Dysurie Vaak **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen** Vermoeidheid/^a anemie Zeer vaak **Onderzoektoe** Gewichtstoename Vaak MedDRA = medical dictionary for regulatory activities (Medisch woordenboek voor regelgevingsactiviteiten) SMQ = gestandaardiseerde MedDRA-zoekopdracht (een groep van meerdere MedDRA-voorkeurstermen om een medisch concept te omschrijven). ^a Frequentie is gebaseerd op laboratoriumwaarde. ^b Bloeding omvat elk type in verband met trombocytopenie dat klinische interventie vereist. Bloeding wordt geëvalueerd aan de hand van de MedDRA SMQ-voorkeurstermen voor hemorragie (ruim toepassingsgebied). **Beschrijving van bepaalde bijwerkingen** **Encefalopathie, zoals Wernicke-encefalopathie** Ernstige gevallen van encefalopathie, waaronder 1 vastgesteld geval van Wernicke-encefalopathie, werden gemeld bij 1,3% (8/608) van de patiënten behandeld met Inrebic in klinische studies; 7 patiënten gebruikten 500 mg Inrebic per dag vóór het begin van neurologische bevindingen en hadden predisponerende factoren zoals ondervoeding, gastro-intestinale bijwerkingen en andere risicofactoren die kunnen leiden tot een tekort aan thiamine. Bij één patiënt die behandeld werd met 400 mg Inrebic werd hepatische encefalopathie vastgesteld. De meeste voorvallen verdwenen met enige residuale neurologische symptomen zoals geheugenverlies, cognitieve beperking en duizeligheid, met uitzondering van één fataal geval (1/608; 0,16%). Dit was een patiënt met hoofd- en halskanker, uitzaaiing naar de hersenen, moeite met eten en gewichtsverlies die 500 mg fedratinib per dag kreeg in een studie voor een andere indicatie (zie rubriek 4.2 en 4.4 voor informatie over monitoring en behandeling en rubriek 4.9). **Gastro-intestinale toxiciteit** Misselijkheid, braken en diarree behoren tot de meest voorkomende bijwerkingen bij patiënten die met Inrebic behandeld worden. Bij patiënten met MF behandeld met 400 mg Inrebic trad diarree op bij 68% van de patiënten, misselijkheid bij 62% van de patiënten en braken bij 45% van de patiënten. Diarree, misselijkheid en braken van graad 3 traden op bij respectievelijk 5%, 0,5% en 2% van de patiënten. De mediane tijd tot het begin van elke graad van misselijkheid, braken en diarree bedroeg 2 dagen, waarbij 75% van de gevallen binnen 3 weken na het begin van de behandeling optrad. Dosisonderbrekingen en -verlagingen als gevolg van gastro-intestinale toxiciteit werden gemeld bij respectievelijk 11% en 9% van de patiënten. Het definitief staken van 400 mg Inrebic als gevolg van gastro-intestinale toxiciteit trad op bij 4% van de patiënten (zie rubriek 4.2 en 4.4 voor informatie over monitoring en behandeling). **Anemie** Bij patiënten met primaire of secundaire myelofibrose, behandeld met 400 mg Inrebic, ontwikkelde 52% van de patiënten anemie van graad 3. De mediane tijd tot het ontstaan van anemie van graad 3 bedroeg ongeveer 60 dagen, waarbij 75% van de gevallen binnen 4 maanden na het begin van de behandeling optrad. Van de patiënten die werden behandeld met 400 mg Inrebic kreeg 58% transfusies met rode bloedcellen en bij 1,5% van de patiënten was het nodig permanent de 400 mg Inrebic te stoppen als gevolg van anemie (zie rubriek 4.2 en 4.4 voor informatie over de monitoring en behandeling). **Trombocytopenie** Bij patiënten met primaire of secundaire myelofibrose behandeld met 400 mg Inrebic ontwikkelde respectievelijk 14% en 9% van de patiënten trombocytopenie van graad 3 of 4. De mediane tijd tot het ontstaan van trombocytopenie van graad 3 of 4 bedroeg ongeveer 70 dagen, waarbij 75% van de gevallen binnen 7 maanden na het begin van de behandeling optrad. Van de patiënten die met 400 mg Inrebic behandeld werden, kreeg 9% bloedplaatsttransfusies. Bloeding (geassocieerd met trombocytopenie) waardoor klinische interventie vereist was, trad op bij 11% van de patiënten. Het definitief staken van de behandeling als gevolg van trombocytopenie trad op bij 3% van de patiënten (zie rubriek 4.2 en 4.4 voor informatie over monitoring en behandeling). **Neutropenie** Neutropenie van graad 4 trad op bij 3,5% van de patiënten en onderbreking van de dosis als gevolg van neutropenie werd gemeld bij 0,5% van de patiënten (zie rubriek 4.2 en 4.4 voor informatie over monitoring en behandeling). **Levertoxiciteit** Verhoging van ALAT en ASAT (alle graden) trad op bij respectievelijk 52% en 59%, met graad 3 of 4 bij respectievelijk 3% en 2%, van de patiënten die met 400 mg Inrebic behandeld werden. De mediane tijd tot het begin van de transaminaseverhoging van om het even welke graad bedroeg ongeveer 1 maand, waarbij 75% van de gevallen binnen 3 maanden na het begin van de behandeling optrad (zie rubriek 4.2 en 4.4 voor informatie over monitoring en behandeling). **Verhoogd amylase/lipase** Verhoging van amylase en/of lipase (alle graden) trad op bij respectievelijk 24% en 40% van de patiënten met MF die met Inrebic behandeld werden. De meeste van deze voorvallen waren van graad 1 of 2, met graad 3 en 4 bij respectievelijk 2,5% en 12% (zie rubriek 4.2). De mediane tijd tot het ontstaan van amylase- of lipaseverhoging ongeacht de graad bedroeg ongeveer 16 dagen, waarbij 75% van de gevallen binnen 3 maanden na het begin van de behandeling optrad. Het definitief staken van de behandeling als gevolg van verhoogde amylase en/of lipase gebeurde bij 1,0% van de patiënten die 400 mg Inrebic kregen (zie rubriek 4.2 en 4.4 voor informatie over monitoring en behandeling). **Verhoogd creatinine** Verhoogd creatinine (alle graden) trad op bij 74% van de patiënten met MF die 400 mg Inrebic namen. Deze verhogingen waren over het algemeen asymptomatische voorvallen van graad 1 of 2, met verhogingen van graad 3 waargenomen bij 3% van de patiënten. De mediane tijd tot het optreden van creatinineverhoging van ongeacht welke graad bedroeg ongeveer 27 dagen, waarbij 75% van de gevallen binnen 3 maanden na het begin van de behandeling optrad. Dosisonderbrekingen en -verlagingen als gevolg van verhoogde creatinine werden gemeld bij respectievelijk 1% en 0,5% van de patiënten. Het definitief staken van de behandeling als gevolg van verhoogde creatinine trad op bij 1,5% van de patiënten die met 400 mg Inrebic behandeld werden (zie rubriek 4.2 en 4.4). **Melding van vermoedelijke bijwerkingen** Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem: zoals vermeld in aanhangsel V. **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** Bristol-Myers Squibb Pharma EEF Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Ierland **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN** EU/1/20/1514/001 **9. AFLEVERINGSWIJZE** Geneesmiddel op medisch voorschrift. **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST** 23/02/2023 Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.