



[Summarized Information](#)

Summarized Information_English

Product Name	INREBIC® 100 mg hard capsules
Active substance	Fedratinib
Indication and conditions of use	<p><u>Indication:</u> Medical Need Program (MNP) with INREBIC® for the treatment of disease-related splenomegaly or symptoms in adult patients with primary myelofibrosis, post-polycythemia vera myelofibrosis, or post-essential thrombocythemia myelofibrosis have been treated with ruxolitinib.</p> <p><u>Conditions of use:</u> The medication INREBIC® is available in hard capsules for oral use. The recommended dose of INREBIC® is 400mg once daily as long as patients derive clinical benefit or until unacceptable toxicity. Dose modifications should be considered for haematologic and non haematologic toxicities (Table 1 of the SmPC). Inrebic should be discontinued in patients who are unable to tolerate a dose of 200 mg daily.</p> <p>Initiating treatment with INREBIC® is not recommended in patients with a baseline platelet count $< 50 \times 10^9/L$ and absolute neutrophil count (ANC) $< 1.0 \times 10^9/L$. Patients who are on treatment with ruxolitinib, prior to starting treatment with INREBIC®, must taper and discontinue ruxolitinib according to the ruxolitinib prescribing information. Baseline testing of thiamine (vitamin B1) levels, complete blood count, hepatic panel, amylase/lipase, blood urea nitrogen (BUN) and creatinine should be obtained prior to starting treatment with INREBIC®, periodically during treatment and as clinically indicated. INREBIC® treatment should not be started in patients with thiamine deficiency, until thiamine levels have been corrected.</p> <p>Initiating treatment with Inrebic is not recommended in patients with a baseline platelet count below $50 \times 10^9/L$ and $ANC < 1.0 \times 10^9/L$.</p> <p>It is recommended that prophylactic anti emetics be used according to local practice for the first 8 weeks of treatment and continued thereafter as clinically indicated (see section 4.4).</p> <p>Administration of Inrebic with a high fat meal may reduce the incidence of nausea and vomiting.</p>
Conditions, delays and further rules for participation of patients	<p>To be eligible for the MNP, patients must meet the following criteria:</p> <p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • The patient is an adult of at least 18 years old with disease-related splenomegaly or symptoms of primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia vera myelofibrosis (PPV-MF) or post-essential thrombocythemia myelofibrosis (PET-MF) who have been treated with ruxolitinib. • The patient has baseline platelet count $\geq 50 \times 10^9/L$ and absolute neutrophil count (ANC) $> 1.0 \times 10^9/L$. • The patient has adequate hematologic (haemoglobin, platelets and white blood cells), liver and kidney parameters. • The patient is not eligible to the clinical trial FREEDOM2 (NCT03952039) or other clinical trials with fedratinib (INREBIC®).

	<ul style="list-style-type: none"> • The patient is not eligible for a clinical trial with another medicinal product running in the envisaged indication of this program. • The patient cannot be satisfactorily treated with the approved and reimbursed alternative treatments, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues. <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients who are JAK inhibitor naïve • The patient has a contraindication to the treatment with fedratinib (INREBIC®) i.e. hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients (see the Summary of Product Characteristics [SmPC] for details). • Women of reproductive potential not using effective contraception, pregnant or breast-feeding women. • The patient has an uncorrected thiamine deficiency or present signs or symptoms of Wernicke's encephalopathy (WE) regardless of thiamine levels. • Severe hepatic impairment i.e. Child Pugh class C or total bilirubin >3 times upper limit of normal (ULN) and any AST increase. • The patient is eligible for allogeneic stem cell transplantation.
Duration of the program	<p>This program will start as soon as it receives authorization from FAMHP. INREBIC® will be provided free of charge by BMS on an individual patient basis following the eligibility criteria stated in this program from the set-up of the MNP until (i) the product will be commercially available in Belgium in the envisaged indication or until (ii), in the clinical judgement of the treating physician, the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment, or until (iii) BMS decides to stop this program, whichever is sooner.</p> <p>Treatment duration must be in line with the supporting clinical evidence.</p>
Conditions of distribution	<p>The treating physician will send a request for every patient he/she wishes to include in the program. The responsible physician from BMS will evaluate the request and notify the treating physician as soon as possible. The treating physician will receive an automatic notification of the decision (approval or rejection) of the responsible physician within 5 working days. If the request is accepted, the medication will be delivered at the hospital pharmacy within 3 working days after completion of the Letter of Agreement following the approval of the inclusion of the patient. Treatment should be initiated under the direction of and supervised by the treating physician.</p>
Responsible of the program	<p><u>Responsible of the program:</u> Sandrine Dupont BMS Avenue de Finlande 4, 1420 Braine-l'Alleud, Belgique Phone: 0032 2 352 71 52 Sandrine.Dupont@bms.com</p> <p><u>Responsible physician:</u> Dr. Paul Lacante BMS Avenue de Finlande 4, 1420 Braine-l'Alleud, Belgique 0032 2 352 75 92 Paul.Lacante@bms.com</p>
Modalities for the disposal	<p>Remaining boxes should be stored at the hospital pharmacy and may be used for a new patient, provided the approval of the responsible physician of the program for inclusion of this new patient was obtained.</p>

After stop of the Medical Need Program, any unused medication needs to be returned to Bristol Myers Squibb or destroyed in an appropriate facility as soon as possible after the completion of the Program.

On-site destruction is allowed provided the following minimal standards are met:

- On-site disposal practices must not expose humans to risks from the drug.
- On-site disposal practices and procedures are in agreement with applicable laws and regulations, including any special requirements for controlled or hazardous substances.
- Written procedures for on-site disposal are available and followed. The procedures must be filed with the site's SOPs and a copy provided to BMS upon request.
- Records are maintained that allow for traceability of each container, including the date disposed of, quantity disposed, and identification of the person disposing the containers. The method of disposal, ie, incinerator, licensed sanitary landfill, or licensed waste disposal vendor must be documented.

It is the physician's responsibility to arrange for disposal of all empty containers, provided that procedures for proper disposal have been established according to applicable federal, state, local, and institutional guidelines and procedures, and provided that appropriate records of disposal are kept.

<p>The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions</p>	<p><u>Summary of the safety profile:</u></p> <p>The overall safety information of INREBIC® was assessed in 608 patients who received continuous doses of INREBIC® in Phase I, II and III studies. In studies of patients with PMF, PPV-MF, or PET-MF, treated with INREBIC® 400mg (N=203), including patients previously exposed to ruxolitinib (N=97; JAKARTA2), the median drug exposure was 35.6 weeks (range 0.7 to 114.6 weeks) and the median number of cycles (1 cycle=28 days) initiated was 9 cycles. Sixty three percent of 203 patients were exposed for 6 months or longer and 38% were exposed for 12 months or longer. Among the 203 patients with MF treated with a 400mg dose of INREBIC® in the clinical studies, the most frequent non-haematologic adverse drug reactions were diarrhoea (67.5%), nausea (61.6%), and vomiting (44.8%). The most frequent haematologic adverse reactions were anaemia (99.0%) and thrombocytopenia (68.5%) based on laboratory values. The most frequent serious adverse reactions in MF patients treated with 400mg were anaemia (2.5% based on reported AEs and not laboratory values) and diarrhoea (1.5%). Permanent discontinuation due to AE regardless of causality occurred in 24% of patients receiving 400mg of INREBIC®.</p> <p><u>List of the most frequently reported adverse drug reactions:</u></p> <p><u>Very common adverse reactions (≥ 1/10):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Urinary tract infection • Anaemia • Thrombocytopenia • Neutropenia • Bleeding • Lipase increased • Amylase increased • Headache • Diarrhoea • Vomiting • Nausea • Constipation • Alanine aminotransferase increased • Aspartate aminotransferase increased • Muscle spasms • Blood creatinine increased • Fatigue/Asthenia <p><u>Common adverse reactions (≥ 1/100 to < 1/10):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wernicke's encephalopathy • Dizziness • Hypertension • Dyspepsia • Bone pain • Pain in extremity • Dysuria • Weight increased <p><u>Safety Information Reporting Contact:</u></p> <p>The treating physician shall report to BMS all Adverse Events and other reportable events in English by e-mail to worldwide.safety@bms.com promptly, within one (1) business day or three (3) calendar days, whichever is less, after becoming aware of the event using the</p>
---	--

Adverse Event Form RD-FRM-SOP-006991-5 in (provided in annex to the Protocol as separate document).

The treating physician will comply with BMS's reasonable follow-up requests.

Contact in case of questions related to safety and Adverse Event reporting:

Avenue de Finlande, 4

B-1420 Braine-L'Alleud

E-mail: safety_belgium@bms.com

Fax: 02 352 75 66

Informations résumées_Français

Nom du médicament	INREBIC® gélules de 100 mg
Nom de la substance active	Fedratinib
Indication et conditions d'utilisation	<p>Indication : Programme médical d'urgence avec INREBIC® pour le traitement de la splénomégalie ou des symptômes associés à la maladie chez les patients adultes atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytémie essentielle qui ont été traités par ruxolitinib.</p> <p>Conditions d'utilisation : Le médicament INREBIC® est disponible en gélules pour usage oral. La dose recommandée de INREBIC® est de 400 mg une fois par jour tant que les patients en tirent un bénéfice clinique ou jusqu'à une toxicité inacceptable. Des modifications de la dose doivent être envisagées pour les toxicités hématologiques et non hématologiques (Tableau 1 du RCP). Inrebic doit être arrêté chez les patients qui ne peuvent tolérer une dose de 200 mg par jour.</p> <p>Il n'est pas recommandé d'initier un traitement avec INREBIC® chez les patients possédant un taux plaquettaire initial $< 50 \times 10^9/L$ et une numération absolue des neutrophiles (PNN) $< 1,0 \times 10^9/L$. Les patients sous traitement par ruxolitinib, avant de commencer le traitement par Inrebic, doivent progressivement diminuer puis arrêter le ruxolitinib, conformément aux informations de prescription du ruxolitinib.</p> <p>Les analyses sanguines suivantes doivent être effectuées avant de commencer un traitement avec INREBIC®, périodiquement pendant le traitement et lorsqu'indiqué cliniquement: taux de thiamine (vitamine B1), formulation sanguine complète, bilan hépatique, taux d'amylase et de lipase, l'azote uréique sanguin et la créatinine. Un traitement avec INREBIC® ne devrait pas être initié chez les patients présentant une carence en thiamine, jusqu'à ce que les taux de thiamine aient été rectifiés.</p> <p>Il est recommandé qu'un traitement prophylactique par anti-émétiques soit utilisé, conformément aux recommandations locales, pendant les 8 premières semaines de traitement et poursuivi par la suite, lorsque cela est cliniquement indiqué (voir rubrique 4.4). L'administration d'Inrebic avec un repas riche en lipides peut réduire l'incidence de nausées et de vomissements.</p>
Conditions, délais et modalités selon lesquels les patients sont admis dans le programme	<p>Pour être éligibles pour le programme médical d'urgence, les patients doivent remplir les critères suivants :</p> <p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> Le patient est un adulte d'au moins 18 ans atteint d'une splénomégalie ou de symptômes associés à la maladie de myélofibrose primaire, de myélofibrose secondaire à la polycythémie vraie ou de myélofibrose secondaire à la thrombocytémie essentielle, qui a été traité avec du ruxolitinib. Le patient a un taux plaquettaire initial $\geq 50 \times 10^9/L$ et une numération absolue des neutrophiles (PNN) $> 1,0 \times 10^9/L$.

	<ul style="list-style-type: none"> • Le patient a des paramètres hématologiques (hémoglobine, plaquettes et globules blancs), hépatiques et rénaux adéquats. • Le patient n'est pas éligible à l'essai clinique FREEDOM2 (NCT03952039) ou d'autres essais cliniques portant sur le fedratinib (INREBIC®). • Le patient n'est pas éligible pour un essai clinique avec un autre traitement médicamenteux portant sur l'indication envisagée par ce programme. • Le patient ne peut être traité de manière satisfaisante par les traitements alternatifs approuvés et remboursés, en accord avec les directives cliniques, pour cause de problèmes d'efficacité et/ou de sécurité d'emploi. <p><u>Critères d'exclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients qui sont naïfs d'inhibiteur de Janus kinase (JAK) • Le patient a une contre-indication pour le traitement avec le fedratinib (INREBIC®), c'est-à-dire, une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (voir le résumé des caractéristiques du produit [RCP] pour les détails). • Femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace, étant enceinte ou allaitant. • Le patient possède une carence en thiamine non rectifiée ou présente des signes ou des symptômes d'encéphalopathie de Wernicke, indépendamment des taux de thiamine. • Insuffisance hépatique sévère, c'est-à-dire Child Pugh de classe C ou bilirubine totale >3x la limite supérieure de la normale, et toute augmentation de l'AST. • Le patient est éligible pour une allogreffe de cellules souches.
Durée	<p>Ce programme commencera dès qu'il aura été approuvé par l'AFMPS. INREBIC® sera fourni gratuitement par BMS sur base individuelle aux patients selon les critères d'éligibilités listés dans ce programme, dès la mise en place du programme médical d'urgence jusqu'à ce que (i) le produit soit disponible commercialement en Belgique pour l'indication envisagée, ou (ii) le patient ne bénéficie plus du traitement selon l'appréciation du médecin traitant, ou (iii) BMS décide de terminer ce programme, en fonction de l'éventualité se présentant en premier.</p>
Conditions de distribution	<p>Le médecin traitant enverra une demande pour chaque patient qu'il ou elle souhaite inclure dans le programme. Le médecin responsable de BMS évaluera la demande et informera le médecin traitant aussitôt que possible. Le médecin traitant recevra une notification automatique de la décision (approbation ou refus) de la part du médecin responsable endéans les 5 jours ouvrables. Si la demande est acceptée, le médicament sera livré à la pharmacie de l'hôpital endéans 3 jours ouvrables après la signature de la lettre d'accord suite à la l'approbation de l'inclusion du patient. Le traitement devrait être initié sous la direction du médecin traitant ainsi que sous sa supervision.</p>

Responsable	<p><u>Responsable du programme :</u></p> <p>Sandrine Dupont BMS Avenue de Finlande 4, 1420 Braine-l'Alleud, Belgique Téléphone : 0032 2 352 71 52 E-mail : Sandrine.Dupont@bms.com</p> <p><u>Médecin responsable :</u></p> <p>Dr. Paul Lacante BMS Avenue de Finlande 4, 1420 Braine-l'Alleud, Belgique Téléphone : 0032 2 352 75 92 E-mail : Paul.Lacante@bms.com</p>
Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités	<p>Les boîtes restantes doivent être conservés à la pharmacie de l'hôpital et pourront être utilisés pour un nouveau patient, à condition que l'approbation du médecin responsable du programme pour l'inclusion de ce nouveau patient ait été obtenue.</p> <p>Après l'arrêt du Programme médical d'urgence, tout médicament non utilisé doit être restitué à Bristol Myers Squibb ou détruit dans un établissement approprié, dès que possible après la fin du programme.</p> <p>La destruction sur site est autorisée à condition que les normes minimales suivantes soient respectées :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les pratiques d'élimination sur site ne doivent pas exposer les humains à des risques liés au médicament. • Les pratiques et les procédures d'élimination sur site sont en accord avec les lois et réglementations applicables, y compris toutes les exigences spécifiques pour les substances contrôlées ou dangereuses. • Des procédures écrites pour l'élimination sur site sont disponibles et sont suivies. Les procédures doivent être classées avec les SOP du centre et un exemplaire doit être remis à BMS sur demande. • Les dossiers sont conservés pour permettre une traçabilité de chaque conteneur, y compris la date d'élimination, la quantité éliminée, et l'identification de la personne ayant éliminé les conteneurs. La méthode d'élimination, c.-à-d., incinérateur, site d'enfouissement sanitaire agréé, ou prestataire d'élimination des déchets agréé, doit être documentée. <p>Il est de la responsabilité du médecin de prendre des dispositions pour l'élimination de tous les conteneurs vides, à condition que des procédures pour l'élimination correcte aient été établies conformément à la législation fédérale, d'État, locales, et aux directives et procédures de l'établissement, et à condition que des registres de destruction soient conservés.</p>
Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves	<p><u>Résumé du profil de sécurité :</u></p> <p>La sécurité d'emploi de INREBIC® a été évaluée chez 608 patients ayant reçu des doses continues de INREBIC® lors d'études de Phase I, II et III. Lors d'études chez des patients atteints de myélofibrose primaire, de myélofibrose</p>

secondaire à la polycythémie vraie ou de myélofibrose secondaire à la thrombocytémie essentielle traités avec INREBIC® 400 mg (N = 203), y compris chez des patients exposés précédemment au ruxolitinib (N = 97 ; JAKARTA2), la durée médiane d'exposition au médicament était de 35,6 semaines (intervalle : 0,7 à 114,6 semaines) et le nombre médian de cycles (1 cycle = 28 jours) initiés était de 9 cycles. Soixante-trois pourcents des 203 patients ont été exposés pendant 6 mois ou plus et 38 % ont été exposés pendant 12 mois ou plus. Parmi les 203 patients atteints de myélofibrose traités par une dose de 400 mg de INREBIC® lors d'études cliniques, les effets indésirables non hématologiques les plus fréquents étaient la diarrhée (67,5 %), la nausée (61,6 %) et les vomissements (44,8 %). Les effets indésirables hématologiques les plus fréquents étaient l'anémie (99,0 %) et la thrombocytopenie (68,5 %), sur base d'analyses de laboratoire. Les effets indésirables graves les plus fréquents chez les patients atteints de myélofibrose traités avec une dose de 400 mg étaient l'anémie (2,5 %, sur base d'effets indésirables rapportés et pas d'analyses de laboratoire) et la diarrhée (1,5 %). L'arrêt permanent du traitement pour cause d'effet indésirable indépendamment d'un lien de causalité s'est produit chez 24 % des patients recevant 400 mg de INREBIC®.

Liste des effets indésirables les plus fréquemment rapportés :

Effets indésirables très fréquents ($\geq 1/10$) :

- Infection des voies urinaires
- Anémie
- Thrombocytopenie
- Neutropénie
- Saignements
- Augmentation de la lipase
- Augmentation de l'amylase
- Céphalées
- Diarrhée
- Vomissements
- Nausée
- Constipation
- Augmentation de l'alanine aminotransférase
- Augmentation de l'aspartate aminotransférase
- Spasmes musculaires
- Augmentation de la créatinine sanguine
- Fatigue/Asthénie

Effets indésirables fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) :

- Encéphalopathie de Wernicke
- Etourdissements
- Hypertension
- Dyspepsie
- Douleurs osseuses
- Douleurs aux extrémités
- Dysurie
- Prise de poids

Contact pour le rapport d'informations relatives à la sécurité d'emploi :

Le médecin traitant devra rapidement signaler à BMS tous les événements indésirables et autres événements à signaler en anglais par courrier électronique adressé à worldwide.safety@bms.com, dans un délai d'un (1) jour ouvrable ou de trois (3) jours calendaires, selon la durée la plus courte, après la prise de connaissance de l'événement en utilisant le formulaire de signalement d'effets indésirables RD-FRM-SOP-006991-5 disponible (fournis comme document séparé en annexe au Protocol).

Le médecin traitant devra se conformer aux demandes de suivi raisonnables de BMS.

Contact en cas de questions relatives à la sécurité d'emploi et au signalement d'événements indésirables :

Avenue de Finlande, 4
B-1420 Braine l'Alleud
E-mail : safety_belgium@bms.com
Fax : 02 352 75 66

Samengevatte informatie_Nederlands

Naam geneesmiddel	INREBIC® 100 mg harde capsules
Naam actieve substantie	Fedratinib
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Indicatie: Medisch Noodprogramma (MNP) met INREBIC® voor de behandeling van ziekte-gerelateerde splenomegalie of symptomen bij volwassen patiënten met primaire myelofibrose, myelofibrose na polycythaemia vera of myelofibrose na essentiële trombocytemie die met ruxolitinib zijn behandeld.</p> <p>Gebruiksvoorwaarden: Het geneesmiddel INREBIC® is verkrijgbaar in harde capsules voor oraal gebruik. De aanbevolen dosis INREBIC® is 400 mg eenmaal daags, zolang de patiënten er klinisch baat bij hebben of totdat er onaanvaardbare toxiciteit optreedt. Dosisaanpassingen dienen te worden overwogen bij hematologische en niet hematologische toxiciteiten (tabel 1 van de SKP). Inrebic moet worden stopgezet bij patiënten die geen dosis van 200 mg per dag kunnen verdragen.</p> <p>Het starten van de behandeling met INREBIC® wordt niet aangeraden bij patiënten met een verlaagd aantal bloedplaatjes $< 50 \times 10^9/l$ en een absoluut aantal neutrofielen (ANC) $< 1,0 \times 10^9/l$. Patiënten die behandeld worden met ruxolitinib moeten vóór aanvang van de behandeling met INREBIC®, ruxolitinib afbouwen en stopzetten volgens de voorschrijfinformatie van ruxolitinib. Baselinewaarden van thiamine (vitamine B1) waarden, volledig bloedbeeld, leverwaarden, amylase/lipase, bloedureumstikstof en creatinine moeten bepaald worden vóór de start van de behandeling, op vaste tijdstippen tijdens de behandeling en indien klinisch aangewezen. INREBIC® mag niet gestart worden in patiënten met een tekort aan thiamine, zolang de thiamine waarden niet gecorrigeerd zijn.</p> <p>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.</p>
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten	<p>Om in aanmerking te komen voor het MNP moeten patiënten aan de onderstaande voorwaarden voldoen:</p> <p>Inclusievoorwaarden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • De patiënt is een volwassen persoon van minstens 18 jaar oud met ziekte-gerelateerde splenomegalie of symptomen van PMF, PPV-MF of PET-MF die reeds behandeld werd met ruxolitinib. • De patiënt heeft een bloedplaatjesaantal $\geq 50 \times 10^9/l$ en een absoluut aantal neutrofielen (ANC) $> 1,0 \times 10^9/l$. • De patiënt heeft geschikte hematologische (hemoglobine, bloedplaatjes en witte bloedcellen), lever- en nierwaarden. • Le patient komt niet in aanmerking voor de klinische studie FREEDOM2 (NCT03952039) of andere klinische studies met fedratinib (INREBIC®).

	<ul style="list-style-type: none"> • De patiënt komt niet in aanmerking voor een lopende klinische studie met een ander geneesmiddel met de beoogde indicatie van dit programma. • De patiënt kan niet afdoende behandeld worden met de vergunde en terugbetaalde alternatieve behandelingen, in overeenstemming met klinische richtlijnen, omwille van problemen met werkzaamheid en/of veiligheid. <p><u>Exclusievoorwaarden:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patiënt die nog niet behandeld werd met een JAK-inhibitor • De patiënt heeft een contra-indicatie voor de behandeling met fedratinib (INREBIC®), zoals een overgevoeligheid voor het actieve bestanddeel of een van de andere bestanddelen (zie de samenvatting van productkenmerken [SmPC] voor meer details) • Vrouwen die zwanger kunnen worden en geen werkend voorbehoedsmiddel gebruiken, zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven. • De patiënt heeft een ongecorrigeerd tekort aan thiamine of vertoont tekenen of symptomen van de encefalopathie van Wernicke (WE), ongeacht de thiamine waarden. • Ernstige leverinsufficiëntie zoals Child pugh klasse C of totaal bilirubine >3 keer de bovenste limiet van normaal en eender welke toename in AST . • De patiënt komt in aanmerking voor allogene stamceltransplantatie.
Looptijd	<p>Dit programma zal starten zodra het goedkeuring krijgt van het FAGG. INREBIC® zal kosteloos ter beschikking gesteld worden door BMS op individuele basis volgens de geschiktheidscriteria vermeld in dit programma vanaf de start van het MNP tot een van de volgende situaties zich voordoet: (i) het geneesmiddel is commercieel beschikbaar in België voor de beoogde indicatie, of (ii) de patiënt heeft niet langer baat bij de behandeling, gebaseerd op het klinische oordeel van de behandelende arts, of (iii) BMS beslist dit programma stop te zetten.</p> <p>De duur van de behandeling moet in overeenstemming zijn met het ondersteunend klinisch bewijs.</p>
Distributievoorwaarden	<p>De behandelende arts zal een aanvraag indienen voor iedere patiënt die hij/zij wil opnemen in het programma. De verantwoordelijke arts bij BMS zal de aanvraag evalueren en de behandelende arts zo snel mogelijk informeren. De behandelende arts zal een automatische kennisgeving krijgen van de beslissing (aanvaarding of weigering) van de verantwoordelijke arts binnen de 5 werkdagen. Als de aanvraag wordt aanvaard, zal het geneesmiddel binnen 3 werkdagen na het invullen van de Toestemmingsbrief die volgt op de goedkeuring van inclusie van de patiënt. De behandeling moet gestart worden onder leiding en onder toezicht van de behandelende arts.</p>
Verantwoordelijke	<p><u>Verantwoordelijke voor het programma:</u> Sandrine Dupont BMS Avenue de Finlande 4, 1420 Braine-l'Alleud, België Telefoon: 0032 2 352 71 52 Sandrine.Dupont@bms.com</p>

	<p><u>Verantwoordelijke arts:</u> Dr. Paul Lacante BMS Avenue de Finlande 4, 1420 Braine-l'Alleud, België Telefoon: 0032 2 352 75 92 Paul.Lacante@bms.com</p>
<p>Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel</p>	<p>Resterende dozen moeten worden bewaard bij de ziekenhuisapotheek en kunnen worden gebruikt voor een nieuwe patiënt, mits de goedkeuring van de verantwoordelijke arts van het programma voor opname van deze nieuwe patiënt is verkregen.</p> <p>Na het stoppen met het medisch noodprogramma zal alle ongebruikte medicatie worden teruggestuurd naar Bristol Myers Squibb of vernietigd worden in een geschikte faciliteit zo snel mogelijk na de voltooiing van het programma.</p> <p>On-site vernietiging is toegestaan, mits aan de volgende minimale normen wordt voldaan:</p> <ul style="list-style-type: none"> • On-site afvalverwerkingspraktijken mogen mensen niet blootstellen aan risico's van het geneesmiddel. • On-site afvalverwerkingspraktijken en procedures zijn in lijn met de geldende wet- en regelgeving, inclusief speciale vereisten voor gecontroleerde of gevaarlijke stoffen. • Schriftelijke procedures voor on-site afvalverwerking zijn beschikbaar en worden gevolgd. De procedures moeten worden geklasseerd bij de SOP's van het centrum en een kopie verstrekt aan BMS op aanvraag. • Gegevens worden bijgehouden voor traceerbaarheid van elke verpakking, inclusief de datum van afvoer, de hoeveelheid afgevoerd, en de identificatie van de persoon die de containers heeft verwijderd. De afvoermethode, d.w.z. verbrandingsinstallatie, gelicentieerde stortplaats, of vergunde afvalverwerker moet worden gedocumenteerd. <p>Het is de verantwoordelijkheid van de arts om te zorgen voor verwijdering van alle lege verpakkingen, op voorwaarde dat de procedures voor afvalverwerking zijn vastgelegd volgens de toepasselijke federale, nationale, lokale en institutionele richtlijnen en procedures, en op voorwaarde dat toepasselijke verwijderingsrapporten worden bewaard.</p>
<p>Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen</p>	<p><u>Samenvatting van het veiligheidsprofiel:</u></p> <p>De algemene veiligheid van INREBIC® werd geëvalueerd in 608 patiënten die verschillende dosissen van INREBIC® kregen in fase I, II en III studies. In studies van patiënten met PMF, PPV-MF of PET-MF behandeld met INREBIC® 400 mg (N=203), inclusief patiënten die eerder blootgesteld werden aan ruxolitinib (N=97; JAKARTA2), was de mediane duur van blootstelling aan het geneesmiddel 35.6 weken (bereik 0.7 tot 114.6 weken) en het mediane aantal cycli (1 cyclus=28 dagen) was 9. Drieënzestig procent van de 203 patiënten werden 6 maanden of langer blootgesteld en 38% werden 12 maanden of langer blootgesteld. Onder de 203 patiënten met MF die behandeld werden met 400 mg INREBIC® in de klinische studies waren de vaakst voorkomende niet-hematologische bijwerkingen diarree (67.5%), misselijkheid (61.6%) en overgeven (44.8%). De vaakst voorkomende hematologische bijwerkingen</p>

waren anemie (99.0%) en trombocytopenie (68.5%), gebaseerd op laboratoriumwaarden. De vaakst voorkomende ernstige bijwerkingen in MF-patiënten behandeld met 400 mg waren anemie (2.5%, gebaseerd op gerapporteerde bijwerkingen en niet op laboratoriumwaarden) en diarree (1.5%). Het definitief stopzetten van de behandeling ten gevolge van bijwerkingen, onafhankelijk van de oorzaak, gebeurde in 24% van de patiënten behandeld met 400 mg INREBIC®.

Lijst van de meest voorkomende bijwerkingen:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (≥1/10):

- Urineweginfectie
- Anemie
- Trombocytopenie
- Neutropenie
- Bloedingen
- Toename in lipase
- Toename in amylase
- Hoofdpijn
- Diarree
- Overgeven
- Misselijkheid
- Constipatie
- Toename in alanine aminotransferase
- Toename in aspartaat aminotransferase
- Spierspasmen
- Toename in bloed creatinine
- Vermoeidheid/zwakheid

Vaak voorkomende bijwerkingen (≥1/100 tot <1/10)

- Encefalopathie van Wernicke
- Duizeligheid
- Hoge bloeddruk
- Dyspepsie
- Botpijn
- Pijn in extremiteiten
- Dysurie
- Toename van gewicht

Contactgegevens voor veiligheidsinformatie:

De behandelend arts zal aan BMS alle bijwerkingen en andere meldbare voorvallen rapporteren in het Engels door een e-mail te sturen naar worldwide.safety@bms.com en dit onmiddellijk, binnen één (1) werkdag of drie (3) kalenderdagen, wat het kortst is, nadat het voorval werd waargenomen, met behulp van het Bijwerkingenformulier RD-FRM-SOP-006991-5 formulier (beschikbaar als annex van het protocol).

De behandelend arts zal voldoen aan redelijke opvolgingsvragen van BMS.

Neem in geval van vragen met betrekking tot de veiligheid en melding van bijwerkingen contact op met:

Avenue de Finlande, 4

B-1420 Braine l'Alleud

E-mail: safety_belgium@bms.com

Fax: 02 352 75 66