Omjjara

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Omjjara 100 mg filmomhulde tabletten
Omjjara 150 mg filmomhulde tabletten
Omjjara 200 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Omjjara 100 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat momelotinibdihydrochloridemonohydraat overeenkomend met 100 mg momelotinib.

Hulpstof met bekend effect

50,8 mg lactosemonohydraat per tablet.

Omjjara 150 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat momelotinibdihydrochloridemonohydraat overeenkomend met 150 mg momelotinib.

Hulpstof met bekend effect

76,1 mg lactosemonohydraat per tablet.

Omjjara 200 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat momelotinibdihydrochloridemonohydraat overeenkomend met 200 mg momelotinib.

Hulpstof met bekend effect

101,5 mg lactosemonohydraat per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Omjjara 100 mg filmomhulde tabletten

Bruine, ronde tabletten met een diameter van circa 8,7 mm, voorzien van de volgende inscripties: een onderstreepte 'M' aan de ene zijde en '100' aan de andere zijde.

Omjjara 150 mg filmomhulde tabletten

Bruine, driehoekige tabletten van circa 10,5 x 10,9 mm, voorzien van de volgende inscripties: een onderstreepte 'M' aan de ene zijde en '150' aan de andere zijde.

Omjjara 200 mg filmomhulde tabletten

Bruine, capsulevormige tabletten van circa 7,3 x 15,4 mm, voorzien van de volgende inscripties: een onderstreepte 'M' aan de ene zijde en '200' aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Omjjara is geïndiceerd voor de behandeling van ziektegerelateerde splenomegalie of symptomen bij volwassen patiënten met matig ernstige tot ernstige anemie die lijden aan primaire myelofibrose, myelofibrose na polycythaemia vera of myelofibrose na essentiële trombocytemie en die niet eerder met een Janus-kinase (JAK)-remmer behandeld zijn, of behandeld zijn met ruxolitinib.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart en gemonitord door artsen die ervaring hebben met de toepassing van geneesmiddelen tegen kanker.

Dosering

Omjjara mag niet worden gebruikt in combinatie met andere JAK-remmers.

De aanbevolen dosis is 200 mg eenmaal daags.

Voor aanvang van de behandeling, periodiek tijdens de behandeling en wanneer klinisch geïndiceerd moet een volledig bloedbeeld bepaald worden en leverfunctieonderzoek plaatsvinden (zie rubriek 4.4).

Dosisaanpassingen
Bij hematologische en niet-hematologische toxiciteiten moet dosisaanpassing overwogen worden (tabel 1).

Tabel 1: Dosisaanpassingen bij bijwerkingen

<table>
<tr><th colspan="3">Hematologische toxiciteiten</th></tr>
<tr><th colspan="2">Trombocytopenie</th><th rowspan="2">Dosisaanpassing[a]</th></tr>
<tr><th>Aantal bloedplaatjes op baseline</th><th>Aantal bloedplaatjes</th></tr>
<tr><td rowspan="2">≥ 100 × 10^9/l</td><td>20 × 10^9/l tot < 50 × 10^9/l</td><td>Verlaag de dagelijkse dosis met 50 mg ten opzichte van de laatste toegediende dosis</td></tr>
<tr><td>< 20 × 10^9/l</td><td>Onderbreek de behandeling tot het aantal bloedplaatjes zich heeft hersteld tot 50 × 10^9/l
Hervat Omjjara met een dagelijkse dosis die 50 mg lager is dan de laatste toegediende dosis[b]</td></tr>
<tr><td>≥ 50 × 10^9/l tot < 100 × 10^9/l</td><td>< 20 × 10^9/l</td><td>Onderbreek de behandeling tot het aantal bloedplaatjes zich heeft hersteld tot 50 × 10^9/l
Hervat Omjjara met een dagelijkse dosis die 50 mg lager is dan de laatste toegediende dosis[b]</td></tr>
<tr><td>< 50 × 10^9/l</td><td>< 20 × 10^9/l</td><td>Onderbreek de behandeling tot het aantal bloedplaatjes zich heeft hersteld tot de baseline
Hervat Omjjara met een dagelijkse dosis die 50 mg lager is dan de laatste toegediende dosis[b]</td></tr>
<tr><th colspan="2">Neutropenie</th><th>Dosisaanpassing[a]</th></tr>
<tr><td colspan="2">ANC < 0,5 × 10^9/l</td><td>Onderbreek de behandeling totdat het ANC ≥ 0,75 × 10^9/l bedraagt
Hervat Omjjara met een dagelijkse dosis die 50 mg lager is dan de laatste toegediende dosis[b]</td></tr>
<tr><th colspan="3">Niet-hematologische toxiciteiten</th></tr>
<tr><th colspan="2">Hepatotoxiciteit
(tenzij er andere aanwijsbare oorzaken zijn)</th><th>Dosisaanpassing[a]</th></tr>
<tr><td colspan="2">ALAT en/of ASAT > 5 × ULN (of > 5 × baseline, in geval van een afwijkende baseline) en/of totaal bilirubine > 2 × ULN
(of > 2 × baseline, in geval van een afwijkende baseline)</td><td>Onderbreek de behandeling totdat ASAT en ALAT ≤ 2 × ULN of baseline bedragen en het totaal bilirubine ≤ 1,5 × ULN of baseline bedraagt
Hervat Omjjara met een dagelijkse dosis die 50 mg lager is dan de laatste toegediende dosis[b]
Als er opnieuw een ALAT- of ASAT-verhoging > 5 × ULN optreedt, moet de behandeling met Omjjara definitief gestaakt worden</td></tr>
<tr><th colspan="2">Andere niet-hematologische toxiciteit</th><th>Dosisaanpassing[a]</th></tr>
<tr><td colspan="2">Graad 3 of hoger[c]
Graad 2 of hogere[c] bloeding</td><td>Onderbreek de behandeling tot de toxiciteit is afgenomen tot graad 1 of lager (of tot de baseline)
Hervat Omjjara met een dagelijkse dosis die 50 mg lager is dan de laatste toegediende dosis[b]</td></tr>
</table>

ANC = absoluut aantal neutrofielen (*absolute neutrophil count*); ALAT = alanineaminotransferase; ASAT = aspartaataminotransferase; ULN = bovengrens van normaal (*upper limit of normal*).
[a] Hervat de behandeling met of bouw op naar maximaal de aanvangsdosering, zoals klinisch aangewezen.
[b] Als voorheen een dosis van 100 mg werd gebruikt, kan de behandeling hervat worden met een dosis van 100 mg.
[c] Gradatie volgens de door het National Cancer Institute opgestelde *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE).

Bij patiënten die gebruik van 100 mg eenmaal daags niet kunnen verdragen, moet de behandeling met Omjjara gestaakt worden.

Duur van het gebruik
De behandeling kan voortgezet worden zolang uit beoordeling door de behandelend arts blijkt dat de voordelen van de behandeling voor de patiënt opwegen tegen de risico's ervan.

Gemiste dosis
In geval van een gemiste dosis Omjjara moet de volgende geplande dosis de volgende dag worden ingenomen. Er mogen geen twee doses tegelijk ingenomen worden om de gemiste dosis in te halen.

Speciale populaties

Ouderen
Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten van 65 jaar en ouder (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie
Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met een verminderde nierfunctie (> 15 ml/min).

Omjjara is niet onderzocht bij patiënten met eindstadium nierfalen.

Verminderde leverfunctie
Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met een licht of matig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.4). Bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-klasse C) is de aanbevolen aanvangsdosis Omjjara 150 mg eenmaal daags (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Omjjara bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Omjjara is uitsluitend bestemd voor oraal gebruik en kan met of zonder een maaltijd worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Infecties

Er zijn infecties, waaronder ernstige en dodelijke bacteriële en virale infecties (inclusief COVID-19), opgetreden bij patiënten die met Omjjara behandeld werden (zie rubriek 4.8). Behandeling met Omjjara mag niet worden gestart bij patiënten met een actieve infectie. Artsen moeten patiënten die Omjjara krijgen, zorgvuldig controleren op klachten en verschijnselen van infecties (waaronder, maar niet beperkt tot, koorts, hoesten, diarree, braken, misselijkheid en pijn bij het plassen) en onmiddellijk een passende behandeling instellen.

Hepatitis B-reactivatie
Verhogingen van de hepatitis B-virusbelasting (HBV-DNA-titer), met of zonder geassocieerde verhogingen van alanineaminotransferase (ALAT) of aspartaataminotransferase (ASAT), zijn gemeld bij patiënten met chronische hepatitis B-virus (HBV)-infectie die JAK-remmers, waaronder Omjjara, gebruiken. Het effect van Omjjara op virale replicatie bij patiënten met chronische HBV-infectie is onbekend. Patiënten met chronische HBV-infectie die Omjjara krijgen, moeten hun chronische HBV-infectie laten behandelen en controleren volgens de klinische HBV-richtlijnen.

Trombocytopenie en neutropenie

Nieuw ontstane ernstige (graad ≥ 3) trombocytopenie en neutropenie zijn waargenomen bij patiënten die met Omjjara behandeld werden (zie rubriek 4.8). Voor aanvang van de behandeling met Omjjara, periodiek tijdens de behandeling en wanneer klinisch geïndiceerd moet een volledig bloedbeeld, inclusief het aantal bloedplaatjes, verkregen worden. Het kan nodig zijn de behandeling te onderbreken of de dosis te verlagen (zie rubriek 4.2).

Controle van de leverfunctie

Voor aanvang van de behandeling met Omjjara, periodiek tijdens de behandeling en wanneer klinisch geïndiceerd moet leverfunctieonderzoek plaatsvinden. Bij een vermoeden van behandelingsgerelateerde ALAT-, ASAT- of bilirubineverhogingen kan het nodig zijn de behandeling te onderbreken of de dosis te verlagen (zie rubriek 4.2).

Ernstige ongewenste cardiovasculaire voorvallen (MACE)

In een groot gerandomiseerd, actiefgecontroleerd onderzoek met tofacitinib (een andere JAK-remmer) bij patiënten van 50 jaar en ouder met reumatoïde artritis die ten minste één bijkomende cardiovasculaire risicofactor hadden, werd bij gebruik van tofacitinib een hogere frequentie van ernstige ongewenste cardiovasculaire voorvallen (*major adverse cardiovascular events*, MACE), gedefinieerd als cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct (MI) en niet-fatale beroerte, waargenomen dan bij gebruik van tumornecrosefactor (TNF)-remmers.

Er zijn gevallen van MACE gemeld bij patiënten die Omjjara kregen, maar er is geen causaal verband aangetoond. Voordat behandeling met Omjjara gestart of voortgezet wordt, moeten de voordelen en risico's voor de individuele patiënt afgewogen worden, in het bijzonder bij patiënten van 65 jaar en ouder, patiënten die roken of in het verleden langdurig hebben gerookt, en patiënten met een voorgeschiedenis van atherosclerotische cardiovasculaire ziekte of andere cardiovasculaire risicofactoren.

Trombose

In een groot gerandomiseerd, actiefgecontroleerd onderzoek met tofacitinib (een andere JAK-remmer) bij patiënten van 50 jaar en ouder met

reumatoïde artritis die ten minste één bijkomende cardiovasculaire risicofactor hadden, werd bij gebruik van tofacitinib ten opzichte van gebruik van TNF-remmers een dosisafhankelijke verhoging gezien van de frequentie van veneuze trombo-embolische voorvallen (*venous thromboembolic events*, VTE), die diepveneuze trombose (DVT) en longembolie (*pulmonary embolism*, PE) omvatten.

Er zijn gevallen van DVT en PE gemeld bij patiënten die Omjjara kregen. Er is echter geen oorzakelijk verband aangetoond. Bij patiënten met myelofibrose die werden behandeld met Omjjara in klinische onderzoeken, waren de percentages trombo-embolische voorvallen vergelijkbaar bij patiënten behandeld met Omjjara en patiënten behandeld in de controlegroep. Voordat behandeling met Omjjara gestart of voortgezet wordt, moeten de voordelen en risico's voor de individuele patiënt afgewogen worden, in het bijzonder bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren (zie ook rubriek 4.4 Ernstige ongewenste cardiovasculaire voorvallen (MACE)).

Patiënten met symptomen van trombose moeten onmiddellijk geëvalueerd en op de juiste manier behandeld worden.

Tweede primaire maligniteiten

In een groot gerandomiseerd, actiefgecontroleerd onderzoek met tofacitinib (een andere JAK-remmer) bij patiënten van 50 jaar en ouder met reumatoïde artritis die ten minste één bijkomende cardiovasculaire risicofactor hadden, werd bij gebruik van tofacitinib een hogere frequentie van maligniteiten, in het bijzonder longkanker, lymfoom en niet-melanoomhuidkanker (*non-melanoma skin cancer*, NMSC), waargenomen dan bij gebruik van TNF-remmers.

Er zijn gevallen van lymfoom en andere maligniteiten gemeld bij patiënten die JAK-remmers, waaronder Omjjara, kregen. Er is echter geen oorzakelijk verband aangetoond.

Interacties

Gezien het potentieel van Omjjara om de plasmaconcentraties van bepaalde geneesmiddelen (bijv. gevoelige *breast cancer resistance protein* [BCRP]-substraten, zoals rosuvastatine en sulfasalazine) te verhogen, moeten patiënten gecontroleerd worden op bijwerkingen als gelijktijdige toediening plaatsvindt (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van sterke cytochroom P450 3A4 (CYP3A4)-inductoren kan leiden tot een verlaagde blootstelling aan Omjjara, wat een risico op verminderde werkzaamheid met zich meebrengt. Bij gelijktijdig gebruik van Omjjara en sterke CYP3A4-inductoren (waaronder, maar niet beperkt tot, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en sint-janskruid [*Hypericum perforatum*]) wordt daarom extra controle op klinische klachten en verschijnselen van myelofibrose aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Aangezien er onzekerheid bestaat rondom de vraag of Omjjara de effectiviteit van hormonale anticonceptiva kan verminderen, moeten vrouwen die een systemisch werkend hormonaal anticonceptivum gebruiken, daarnaast een barrièremethode gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 1 week na de laatste dosis Omjjara (zie rubriek 4.5 en 4.6).

Hulpstoffen met bekend effect

Omjjara bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van andere geneesmiddelen op momelotinib

Momelotinib wordt gemetaboliseerd door meerdere CYP-enzymen (waaronder CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 en CYP1A2) en aldehydeoxidase, waarvan CYP3A4 de grootste bijdrage levert.

Sterke CYP3A4-inductoren

Meervoudige doses rifampicine (600 mg per dag gedurende 7 dagen) bleken in vergelijking met gebruik van momelotinib (enkelvoudige dosis van 200 mg) plus een enkelvoudige dosis rifampicine (600 mg), om het inductie-effect van rifampicine vast te stellen, de C_{max} van momelotinib te verlagen met 29,4% en de AUC_{inf} van momelotinib te verlagen met 46,1%. Gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-inductoren kan leiden tot een verlaagde blootstelling aan momelotinib, wat een risico op verminderde werkzaamheid met zich meebrengt. Bij gelijktijdig gebruik van momelotinib en sterke CYP3A4-inductoren (waaronder, maar niet beperkt tot, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en sint-janskruid [*Hypericum perforatum*]) wordt daarom extra controle op klinische klachten en verschijnselen van myelofibrose aanbevolen.

Meervoudige doses rifampicine (600 mg per dag gedurende 7 dagen) bleken in vergelijking met gebruik van momelotinib alleen (enkelvoudige dosis van 200 mg) de C_{max} van momelotinib niet te veranderen en de AUC_{inf} van momelotinib te verlagen met 15,3%, wat het gecombineerde effect van CYP3A4-inductie en remming van organisch-aniontransporterend polypeptide 1BI (OATP1B1) en OATP1B3 liet zien. Momelotinib kan gelijktijdig met rifampicine toegediend worden zonder dat een dosisaanpassing nodig is.

Transporteiwitten

Momelotinib is een substraat van de transporteiwitten OATP1B1 en OATP1B3. Gelijktijdige toediening met een enkelvoudige dosis rifampicine, waarmee inzicht werd verkregen in het effect van OATP1B1/1B3-remming, resulteerde in een matig sterke verhoging van de blootstelling aan momelotinib (verhoging van de C_{max} met 40,4% en verhoging van de AUC_{inf} met 57,1%). Bij gelijktijdig gebruik van OATP1B1/1B3-remmers, waaronder ciclosporine, is daarom voorzichtigheid geboden en wordt geadviseerd om patiënten te controleren op bijwerkingen.

Effect van momelotinib op andere geneesmiddelen

Transporteiwitten

Momelotinib is een remmer van BCRP. Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis rosuvastatine van 10 mg (een BCRP-substraat) en meervoudige doses momelotinib (200 mg eenmaal daags) resulteerde in een 3,2-voudige verhoging van de C_{max} van rosuvastatine en een 2,7-voudige verhoging van de AUC van rosuvastatine, wat het risico op bijwerkingen van rosuvastatine kan verhogen. De T_{max} en $t_{1/2}$ van rosuvastatine veranderden niet. Momelotinib kan de blootstelling aan andere gevoelige BCRP-substraten, waaronder sulfasalazine, verhogen.

Momelotinib kan P-gp in de darmen remmen en de blootstelling aan P-gp-substraten verhogen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij toediening van momelotinib samen met P-gp-substraten die een smalle therapeutische breedte hebben.

Momelotinib kan organisch-kationtransporteiwit 1 (*organic cation transporter 1*, OCT1) remmen. De actieve metaboliet van momelotinib, M21, kan het transporteiwit *multidrug and toxic compound extrusion protein 1* (MATE1) remmen. Momelotinib en M21 zijn niet beoordeeld met betrekking tot remming van MATE2-K. Gezien het bovenstaande is voorzichtigheid geboden bij toediening van momelotinib samen met gevoelige substraten voor OCT1, MATE1 en MATE2-K (bijv. metformine).

CYP450-substraten

Momelotinib kan leiden tot inductie van CYP1A2 en CYP2B6 en tot remming van CYP2B6. Daarom is voorzichtigheid geboden als geneesmiddelen die substraten met een smalle therapeutische breedte of gevoelige substraten zijn voor CYP1A2 (bijv. theofylline, tizanidine) of CYP2B6 (bijv. cyclofosfamide), gelijktijdig worden toegediend met momelotinib.

Hormonale anticonceptiva

Meervoudige doses momelotinib hadden geen invloed op de blootstelling aan midazolam, een gevoelig CYP3A-substraat. Een risico op inductie van andere door de pregnane X-receptor (PXR) gereguleerde enzymen dan CYP3A4 kan echter niet volledig worden uitgesloten, en het is mogelijk dat de effectiviteit van gelijktijdig toegediende systemisch werkend hormonale anticonceptiva wordt verminderd (zie rubriek 4.4 en 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten het advies krijgen om niet zwanger te worden in de periode dat zij Omjjara krijgen. Het is op dit moment niet bekend of Omjjara de effectiviteit van systemisch werkende hormonale anticonceptiva kan verminderen. Daarom moeten vrouwen die een systemisch werkend hormonaal anticonceptivum gebruiken, daarnaast een barrièremethode gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 1 week na de laatste dosis Omjjara (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van momelotinib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is embryofoetale toxiciteit gebleken bij blootstellingen die lager waren dan de menselijke blootstelling bij gebruik van de aanbevolen dosis (zie rubriek 5.3). Op basis van het werkingsmechanisme kan Omjjara schadelijk zijn voor de foetus. Als JAK-remmer is van Omjjara aangetoond dat het bij drachtige ratten en konijnen embryofoetale mortaliteit en teratogeniciteit kan veroorzaken bij klinisch relevante blootstellingen. Omjjara is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Als Omjjara wordt gebruikt tijdens de zwangerschap of als de patiënt zwanger wordt tijdens het gebruik van dit geneesmiddel, moet de patiënt stoppen met de behandeling en geïnformeerd worden over het mogelijke gevaar voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of momelotinib/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Momelotinib was aanwezig in rattenjongen die gezoogd waren door behandelde moederdieren, en bij de nakomelingen werden nadelige effecten waargenomen (zie rubriek 5.3). Risico voor kinderen die borstvoeding krijgen, kan niet worden uitgesloten. Omjjara is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van momelotinib op de menselijke vruchtbaarheid bij mannen of vrouwen. Bij dieronderzoek verminderde momelotinib de vruchtbaarheid bij mannelijke en vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Omjjara kan geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, er kan duizeligheid of wazig zien optreden. Voor patiënten die na inname van Omjjara last krijgen van duizeligheid of wazig zien, is voorzichtigheid geboden bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van Omjjara, beoordeeld bij drie gerandomiseerde, actiefgecontroleerde multicenteronderzoeken bij volwassenen met myelofibrose (MOMENTUM, SIMPLIFY-1 en SIMPLIFY-2), wordt hieronder weergegeven (tabel 2). Onder de patiënten die in de gerandomiseerde behandelingsperiode van de klinische onderzoeken dagelijkse behandeling met Omjjara 200 mg ondergingen (n = 448), waren de meest voorkomende bijwerkingen diarree (23%), trombocytopenie (21%), nausea (17%), hoofdpijn (13%), duizeligheid (13%), vermoeidheid (12%), asthenie (11%), buikpijn (11%) en hoesten (10%).

De meest voorkomende bijwerking van ernstige intensiteit (≥ graad 3) was trombocytopenie (12%). De meest voorkomende bijwerking die tot stopzetting van Omjjara leidde, was trombocytopenie (2,5%). De meest voorkomende bijwerking die dosisverlaging en/of onderbreking van de behandeling noodzakelijk maakte, was trombocytopenie (7%).

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

De onderstaande bijwerkingen zijn waargenomen onder de 448 patiënten die tijdens klinische onderzoeken gedurende een mediane periode van 24 weken werden blootgesteld aan Omjjara (zie rubriek 5.1). De bijwerkingen zijn weergegeven per systeem/orgaanklasse volgens gegevensbank MedDRA en per frequentie. Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen vermeld op volgorde van afnemende ernst. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak: ≥ 1/10
Vaak: ≥ 1/100, < 1/10
Soms: ≥ 1/1.000, < 1/100
Zelden: ≥ 1/10.000, < 1/1.000
Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Tabel 2: Overzicht van bijwerkingen die gemeld zijn tijdens fase III-onderzoeken bij volwassenen met myelofibrose

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentiecategorie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Urineweginfectie, bovenste-luchtweginfectie, pneumonie, nasofaryngitis, COVID-19, cystitis, bronchitis, orale herpes, sinusitis, herpes zoster, cellulitis, luchtweginfectie, sepsis, onderste-luchtweginfectie, orale candidiasis, huidinfectie, gastro-enteritis	Vaak
	COVID-19-pneumonie	Soms
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombocytopenie[a]	Zeer vaak
	Neutropenie[b]	Vaak
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid[c]	Niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vitamine-B1-deficiëntie	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid, hoofdpijn	Zeer vaak
	Syncope, perifere neuropathie[d], paresthesie	Vaak
Oogaandoeningen	Wazig zien	Vaak
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vertigo	Vaak
Bloedvataandoeningen	Hypotensie, hematoom, overmatig blozen	Vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten	Zeer vaak
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree, buikpijn, nausea	Zeer vaak
	Braken, constipatie	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash[e]	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Artralgie, pijn in extremiteit	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie, vermoeidheid	Zeer vaak
	Pyrexie	Vaak
Onderzoeken	Alanineaminotransferase (ALAT) verhoogd, aspartaataminotransferase (ASAT) verhoogd	Vaak
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Kneuzing	Vaak

[a] 'Trombocytopenie' omvat aantal bloedplaatjes verlaagd.
[b] 'Neutropenie' omvat aantal neutrofielen verlaagd.
[c] Bijwerking afkomstig uit ervaringen na het in de handel brengen.
[d] 'Perifere neuropathie' omvat perifere sensorische neuropathie, perifere motorische neuropathie, perifere neuropathie, perifere sensimotorische neuropathie, neuralgie en polyneuropathie.
[e] Rash omvat rash maculo-papulair, rash erythemateus, geneesmiddeleneruptie, rash folliculair, rash vlekkerig en pustuleuze rash.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infecties

Bij de drie gerandomiseerde klinische onderzoeken waren de meest voorkomende infecties urineweginfectie (6%), bovenste-luchtweginfectie (4,9%), pneumonie (3,6%), nasofaryngitis (2,9%), COVID-19 (2,7%), cystitis (2,7%), bronchitis (2,5%) en orale herpes (2,5%). Het merendeel van de infecties was licht of matig ernstig; de meest gemelde hevige infecties (≥ graad 3) waren pneumonie, sepsis, urineweginfectie, cellulitis, COVID-19-pneumonie, COVID-19, herpes zoster, cystitis en huidinfectie. Het aandeel patiënten dat vanwege een infectie met de behandeling stopte, was 2% (9/448). Bij 2,2% (10/448) van de patiënten werd een fatale infectie gemeld (COVID-19 en COVID-19-pneumonie werden hierbij het meest gemeld).

Trombocytopenie

Bij de drie gerandomiseerde klinische onderzoeken kreeg 21% (94/448) van de met Omjjara behandelde patiënten trombocytopenie; 12% (54/448) van de met Omjjara behandelde patiënten kreeg een ernstige mate van trombocytopenie (≥ graad 3). Het aandeel patiënten dat vanwege trombocytopenie met de behandeling stopte, was 2,5% (11/448).

Perifere neuropathie

Bij de drie gerandomiseerde klinische onderzoeken kreeg 8,7% (39/448) van de met Omjjara behandelde patiënten perifere neuropathie. Het merendeel van de gevallen betrof lichte of matig ernstige perifere neuropathie, maar in 1 van de 39 gevallen was sprake van een ernstige mate van perifere neuropathie (≥ graad 3). Het aandeel patiënten dat vanwege perifere neuropathie met de behandeling stopte, was 0,7% (3/448).

ALAT/ASAT verhoogd

Bij de drie gerandomiseerde klinische onderzoeken traden nieuw ontstane of verergerende ALAT- en ASAT-verhogingen (alle graden) op bij respectievelijk 20% (88/448) en 20% (90/448) van de met Omjjara behandelde patiënten; transaminaseverhogingen van graad 3 en graad 4 traden op bij respectievelijk 1,1% (5/448) en 0,2% (1/448) van de patiënten. Er is reversibel geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel gemeld bij patiënten met myelofibrose die bij klinisch onderzoek met Omjjara werden behandeld.

Rash

Gevallen van rash (waaronder erythema multiforme en een geval van Toxische Epidermale Necrolyse [TEN]) waarvoor ziekenhuisopname nodig was, zijn gemeld in de fase na het in de handel brengen.

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. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Als overdosering wordt vermoed, moet de patiënt gecontroleerd worden op eventuele klachten of verschijnselen van bijwerkingen, en moeten onmiddellijk passende maatregelen genomen worden conform de standaardzorg. Verdere behandeling moet plaatsvinden zoals klinisch geïndiceerd. Hemodialyse zal naar verwachting de eliminatie van momelotinib niet verbeteren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmers. ATC-code: L01EJ04

Werkingsmechanisme

Momelotinib en zijn bij mensen belangrijkste circulerende metaboliet (M21) zijn remmers van wildtype Janus-kinase 1 en 2 (JAK1/JAK2) en de $JAK2^{V617F}$-mutatie, die een rol spelen bij de signalering van een aantal cytokinen en groeifactoren die belangrijk zijn voor de hematopoëse en de immuunfunctie. JAK1 en JAK2 rekruteren en activeren STAT (*signal transducer and activator of transcription*)-eiwitten die de transcriptie van genen reguleren en zo invloed uitoefenen op ontstekingsprocessen, de hematopoëse en de immuunregulatie. Myelofibrose is een myeloproliferatief neoplasma dat geassocieerd is met constitutieve activering en ontregeling van de JAK-signaaltransductie, wat bijdraagt tot verhoogde ontstekingsactiviteit en hyperactivering van activine A-receptor type 1 (ACVR1), ook wel activinereceptorachtige kinase 2 (*activin receptor-like kinase 2*, ALK2) genoemd. Momelotinib en M21 zijn bovendien directe remmers van ACVR1, wat zorgt voor verdere downregulatie van de expressie van hepcidine in de lever, waardoor de beschikbaarheid van ijzer en de productie van rode bloedcellen toenemen. Mogelijk remmen momelotinib en M21 meer kinasen, zoals andere leden uit de JAK-familie, *inhibitor of κB kinase* (IKK), *interleukin-1 receptor-associated kinase 1* (IRAK1) en andere.

Farmacodynamische effecten

Momelotinib remt de door cytokinen geïnduceerde fosforylering van STAT3 in volbloed van patiënten met myelofibrose en remt hepcidine. Maximale remming van de fosforylering van STAT3 vond 2 uur na toediening van momelotinib plaats en de remming hield ten minste 6 uur aan. Een acute en aanhoudende afname van circulerend hepcidine werd waargenomen voor de duur van de 24 weken durende studie, geassocieerd met een toename van het ijzergehalte en hemoglobine, na toediening van momelotinib bij patiënten met myelofibrose.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van momelotinib bij de behandeling van patiënten met myelofibrose is beoordeeld bij twee gerandomiseerde fase III-onderzoeken, MOMENTUM en SIMPLIFY-1.

Patiënten met myelofibrose die met ruxolitinib behandeld zijn
MOMENTUM was een dubbelblind, in een 2:1-verhouding gerandomiseerd, actiefgecontroleerd fase III-onderzoek onder 195 symptomatische en anemische patiënten met myelofibrose die eerder behandeling met een JAK-remmer hadden ondergaan. Alle patiënten waren behandeld met ruxolitinib en 4,6% van de patiënten had ook fedratinib gekregen; de duur van het eerdere JAK-remmergebruik was ≥ 90 dagen of ≥ 28 dagen als de behandeling onderbroken was vanwege het moeten ondergaan van een erytrocytentransfusie of vanwege trombocytopenie, anemie of hematoom van graad 3 of 4. De patiënten werden gedurende 24 weken behandeld met Omjjara 200 mg eenmaal daags of danazol 300 mg tweemaal daags, gevolgd door open-labelbehandeling met Omjjara. De twee primaire werkzaamheidseindpunten waren het percentage patiënten bij wie de totale symptoomscore (TSS) in week 24 een afname van 50% of meer ten opzichte van baseline vertoonde (gemeten aan de hand van het *Myelofibrosis Symptom Assessment Form* [MFSAF] v4.0), en het percentage patiënten dat in week 24 transfusieonafhankelijk (*transfusion independent*, TI) was (gedefinieerd als geen transfusies hebben ondergaan en bij elke hemoglobinemeting [Hb-meting] een Hb-gehalte ≥ 8 g/dl hebben gehad in de 12 weken voorafgaand aan week 24). Een belangrijk secundair eindpunt betrof het percentage proefpersonen bij wie het miltvolume in week 24 een afname ≥35% ten opzichte van baseline vertoonde.

Op grond van de geschiktheidscriteria werden patiënten als symptomatisch aangemerkt als MFSAF-TSS ten tijde van de screening ≥ 10 punten bedroeg (de gemiddelde MFSAF-TSS op baseline was 27), en werden zij als anemisch aangemerkt als hun Hb-gehalte < 10 g/dl was. Aan de hand van het MFSAF-dagboek werd informatie verzameld over de belangrijkste symptomen van myelofibrose (MF): nachtelijk zweten, abdominaal ongemak, pijn onder de linker ribben, vermoeidheid, snel verzadigd zijn, jeuk en botpijn. Het onderdeel 'inactiviteit' werd niet meegenomen in de TSS-berekening. Elk van de in het MFSAF v4.0 opgenomen symptomen werd gescoord op een schaal van 0 (afwezig) tot 10 (ergst denkbaar). Om geschikt te zijn voor deelname moesten patiënten op baseline ook een vergrote milt en een aantal bloedplaatjes van minimaal 25 × 10^9/l hebben.

De mediane duur van het eerdere JAK-remmergebruik was 99 weken. De mediane leeftijd was 71 jaar (bereik van 38 tot 86 jaar); 79% was 65 jaar of ouder, 31% was 75 jaar of ouder, en 63% was man. Bij 64% van de patiënten was sprake van primaire myelofibrose, bij 19% was sprake van myelofibrose na polycythaemia vera (PV) en bij 17% was sprake van myelofibrose na essentiële trombocytemie (ET). Vijf procent (5%) van de patiënten had intermediair-1-risicomyelofibrose, 57% had intermediair-2-risicomyelofibrose en 35% had hoogrisicomyelofibrose op basis van risicobeoordeling volgens het *Dynamic International Prognostic Scoring System* (DIPSS). Bij 16% van de patiënten was sprake van ernstige trombocytopenie (gedefinieerd als een aantal bloedplaatjes lager dan 50 × 10^9/l). Bij 48% van de patiënten was sprake van ernstige anemie (gedefinieerd als een baseline-Hg-gehalte < 8 g/dl). Negenenzeventig procent (79%) van de patiënten had in de 8 weken vóór hun inschrijving een erytrocytentransfusie ondergaan. Op baseline was 13% van de patiënten in de Omjjara-groep en 15% van de patiënten in de danazolgroep transfusieonafhankelijk (in de 12 weken voorafgaand aan de toediening hadden zij geen transfusies ondergaan en was hun hemoglobinegehalte bij elke Hb-meting ≥ 8 g/dl). Op baseline was het mediane Hb-gehalte 8,0 g/dl (bereik van 3,8 g/dl tot 10,7 g/dl) en het mediane aantal bloedplaatjes 96 × 10^9/l (bereik van 24 × 10^9/l tot 733 × 10^9/l). Op baseline hadden de patiënten een mediane palpabele miltlengte van 11,0 cm onder de linker ribbenboog; hun mediane miltvolume (gemeten door middel van magnetische-resonantiebeeldvorming [*magnetic resonance imaging*, MRI] of computertomografie [CT]) was 2.105 cm^3 (bereik van 609 cm^3 tot 9.717 cm^3).

In week 24 had een significant hoger percentage van de met Omjjara behandelde patiënten een TSS-afname van 50% of meer ten opzichte van de baseline (superioriteit, een van de primaire eindpunten) en een vermindering van het miltvolume met 35% of meer ten opzichte van de baseline (superioriteit, een van de secundaire eindpunten) (tabel 3).

Tabel 3: Het percentage patiënten bij wie in week 24 sprake was van symptoomvermindering en een afgenomen miltvolume (MOMENTUM)

	Omjjara n = 130	**Danazol n = 65**
Patiënten met een TSS-afname van 50% of meer, n (%)	32 (25%)	6 (9%)
Behandelingsverschil[a] (95%-BI)	16% (6, 26)	
p-waarde (superioriteit)	0,0095	
Patiënten met een afname van het miltvolume van 35% of meer, n (%)	29 (22%)	2 (3%)
Behandelingsverschil[a] (95%-BI)	18% (10, 27)	
p-waarde (superioriteit)	0,0011	

TSS = totale symptoomscore; BI = betrouwbaarheidsinterval.
[a] Superioriteit op basis van een gestratificeerde Cochran-Mantel-Haenszel-toets.

Een numeriek hoger percentage van de patiënten behandeld met Omjjara (30%; 39/130) werd onafhankelijk van transfusies (gedefinieerd als geen transfusies hebben ondergaan en bij elke Hb-meting een Hb-gehalte ≥ 8 g/dl hebben gehad in de 12 weken voorafgaand aan week 24) vergeleken met 20% (13/65) voor danazol in week 24.

Patiënten met myelofibrose die niet eerder met een JAK-remmer behandeld zijn
SIMPLIFY-1 was een dubbelblind, gerandomiseerd, actiefgecontroleerd onderzoek onder 432 patiënten met myelofibrose die niet eerder behandeling met een JAK-remmer hadden ondergaan. Post-hocanalyses werden uitgevoerd in een subgroep van 181 patiënten met matig ernstige tot ernstige anemie (Hb-gehalte < 10 g/dl). De baselinekenmerken en werkzaamheidsresultaten worden voor deze subgroep gegeven.

In de totale populatie was het primaire werkzaamheidseindpunt het percentage patiënten met een miltvolumerespons (afname van 35% of meer) in week 24. Secundaire eindpunten omvatten het aan de hand van het gemodificeerde *Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form* (MPN-SAF) beoordeelde TSS-responspercentage in week 24 (gedefinieerd als het percentage patiënten dat in week 24 een TSS-afname van 50% of meer ten opzichte van baseline had) en de transfusieonafhankelijkheid in week 24 (gedefinieerd als geen transfusies hebben ondergaan en bij elke Hb-meting een Hb-gehalte ≥ 8 g/dl hebben gehad in de 12 weken voorafgaand aan week 24).

Conform de geschiktheidscriteria werd de TSS-respons van patiënten gemeten aan de hand van het gemodificeerde MPN-SAF v2.0-dagboek (gemiddelde MPN-SAF-TSS op baseline was 19). Het onderdeel 'inactiviteit' werd niet meegenomen in de TSS-berekening. Om geschikt te zijn voor deelname moesten patiënten op baseline een vergrote milt en een aantal bloedplaatjes van minimaal 50 × 10^9/l hebben.

In de anemische subgroep was de mediane leeftijd 68 jaar (bereik van 25 tot 86 jaar), waarbij 67% van de patiënten ouder was dan 65 jaar en 19% 75 jaar of ouder was, en 59% van de patiënten was man. Bij 63% van de patiënten was sprake van primaire myelofibrose, bij 13% was sprake van myelofibrose na PV en bij 24% was sprake van myelofibrose na ET. Vier procent (4%) van de patiënten had intermediair-1-risicomyelofibrose, 25% had intermediair-2-risicomyelofibrose en 71% had hoogrisicomyelofibrose op basis van risicobeoordeling volgens het *International Prognostic Scoring System* (IPSS). In dit onderzoek was bij 42% van de patiënten sprake van matig ernstige tot ernstige anemie (gedefinieerd als een baseline-Hb-gehalte < 10 g/dl). Vijfenvijftig procent (55%) van de patiënten had in de 8 weken vóór hun inschrijving een erytrocytentransfusie ondergaan. Op baseline was 29% van de patiënten in de Omjjara-groep en 44% van de patiënten in de ruxolitinibgroep transfusieonafhankelijk (in de 12 weken voorafgaand aan de toediening hadden zij geen transfusies ondergaan en was hun hemoglobinegehalte bij elke Hb-meting ≥ 8 g/dl). Het baseline mediane Hb-gehalte was 8,8 g/dl (bereik van 6 g/dl tot 10 g/dl) en het mediane aantal bloedplaatjes was 193 × 10^9/l op baseline (bereik van 54 × 10^9/l tot 2.865 × 10^9/l). Op baseline hadden de patiënten een mediane palpabele miltlengte van 12,0 cm onder de linker ribbenboog; hun mediane miltvolume (gemeten door middel van MRI of CT) was 1.843 cm^3 (bereik van 352 cm^3 tot 9.022 cm^3). De baselinekenmerken van de totale populatie waren vergelijkbaar met die van de anemische subgroep, met uitzondering van de ernst van de anemie en de behoefte aan transfusie.

De patiënten werden gedurende 24 weken behandeld met 200 mg Omjjara per dag of ruxolitinib, waarvan de dosering aangepast mocht worden, tweemaal daags, gevolgd door open-labelbehandeling met Omjjara zonder afbouw van ruxolitinib. De werkzaamheid van Omjjara in SIMPLIFY-1 was gebaseerd op een post-hocanalyse van de miltvolumerespons (afname van 35% of meer) in de subgroep van patiënten met anemie (Hb-gehalte < 10 g/dl) (tabel 4). In deze subgroep behaalde een numeriek lager percentage patiënten behandeld met Omjjara (25%) een TSS-afname van 50% of meer in week 24 in vergelijking met ruxolitinib (36%).

Tabel 4: Het percentage patiënten bij wie in week 24 in de anemische subgroep sprake was van een afgenomen miltvolume (SIMPLIFY-1)

	Omjjara n = 86	**Ruxolitinib n = 95**
Patiënten met een afname van het miltvolume van 35% of meer, n (%) (95%-BI)	27 (31%) (22, 42)	31 (33%) (23, 43)

In de totale populatie was het percentage patiënten bij wie het miltvolume in week 24 een afname van 35% of meer ten opzichte van baseline (non-inferioriteit, primair eindpunt) vertoonde 27% voor Omjjara en 29% voor ruxolitinib (behandelingsverschil van 9%; 95%-BI: 2, 16; p-waarde = 0,014).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Omjjara in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van myelofibrose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Momelotinib wordt na orale toediening snel geabsorbeerd, waarbij de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) binnen 3 uur na toediening wordt bereikt en waarbij de plasmablootstelling minder dan dosisproportioneel bleek toe te nemen, vooral bij doses van meer dan 300 mg. Bij een klinisch onderzoek was, bij de dosis van 200 mg eenmaal daags bij steady state, de gemiddelde C_{max} van momelotinib (variatiecoëfficiënt, %CV) 479 ng/ml (61%) en de gemiddelde AUC_{tau} (%CV) 3.288 ng×u/ml (60%) bij patiënten met myelofibrose.

Na vetarme en vetrijke maaltijden was bij gezonde vrijwilligers de C_{max} van momelotinib respectievelijk 38% en 28% hoger dan in nuchtere toestand, en de AUC respectievelijk 16% en 28% hoger dan in nuchtere toestand. Deze veranderingen in blootstelling waren niet klinisch relevant.

Distributie

In mensen is de plasma-eiwitbinding van momelotinib ongeveer 91%. Afgaande op populatiefarmacokinetische bevindingen was het gemiddelde schijnbare verdelingsvolume van momelotinib bij steady state 984 l bij patiënten met myelofibrose die eenmaal daags 200 mg momelotinib kregen, wat wijst op een uitgebreide weefseldistributie.

Biotransformatie

Afgaande op *in-vitro*-beoordeling wordt momelotinib overwegend gemetaboliseerd door meerdere CYP-enzymen met een bijdrage in de volgorde: CYP3A4 (36%), CYP2C8 (19%), CYP2C19 (19%), CYP2C9 (17%), en CYP1A2 (9%). M21 is een actieve humane metaboliet die ongeveer 40% van de farmacologische activiteit van de ouder heeft, en de generatie ervan ontstaat onder invloed van biotransformatie door CYP-enzymen gevolgd door metabolisering door aldehydeoxidase. De gemiddelde ratio tussen M21 en momelotinib voor de AUC varieerde van 1,4 tot 2,1.

Eliminatie

Na een orale dosis van 200 mg momelotinib was de gemiddelde terminale halfwaardetijd ($t_{½}$) van momelotinib ongeveer 4 tot 8 uur; M21 had een vergelijkbare halfwaardetijd. Bij een klinisch onderzoek was de schijnbare totale klaring (CL/F) van momelotinib 103 l/u bij patiënten met myelofibrose.

Momelotinib wordt voornamelijk geëlimineerd door middel van metabolisering en daarna uitgescheiden via de feces. Na een enkelvoudige orale dosis van met koolstof-14 (^{14}C) gemerkt momelotinib werd bij gezonde mannelijke proefpersonen 69% van de radioactiviteit uitgescheiden in de feces (13% van de dosis als onveranderd momelotinib) en 28% van de radioactiviteit uitgescheiden in de urine (< 1% van de dosis als onveranderd momelotinib).

In-vitro-beoordeling van het potentieel voor geneesmiddelinteracties (zie ook rubriek 4.5)

Effect van momelotinib op andere geneesmiddelen

Effect van momelotinib op UDP-glucuronosyltransferase (UGT)
Momelotinib is bij klinisch relevante concentraties een remmer van UGT1A1 en UGT1A9, maar de klinische relevantie hiervan is niet bekend. Momelotinib en zijn belangrijkste circulerende metaboliet zijn bij klinisch relevante concentraties geen remmer van de andere isovormen (UGT1A3/4/6 en 2B7).

Effect van momelotinib op CYP450-enzymen
Noch momelotinib, noch de belangrijkste circulerende metaboliet, M21, brengt bij klinisch relevante concentraties een risico op remming van CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 en CYP2D6 met zich mee.

Effect van momelotinib op geneesmiddeltransporteiwitten
In-vitro-gegevens wijzen erop dat momelotinib bij klinisch relevante concentraties OCT1 remt en dat de actieve metaboliet, M21, bij klinisch relevante concentraties MATE1 remt. Momelotinib en M21 zijn beide niet beoordeeld met betrekking tot remming van MATE2-K.

In-vitro-gegevens wijzen erop dat bij klinisch relevantie concentraties noch momelotinib, noch zijn belangrijkste metaboliet, M21, de volgende transporteiwitten remt: organisch-aniontransporteiwit 1 en 3 (OAT1, OAT3) en OCT2.

Effect van momelotinib op hormonale anticonceptiva
Meervoudige doses momelotinib hadden geen invloed op de blootstelling aan midazolam, een gevoelig CYP3A-substraat. Een risico op inductie van andere door de pregnane X-receptor (PXR) gereguleerde enzymen dan CYP3A4 kan echter niet volledig worden uitgesloten, en het is mogelijk dat de effectiviteit van gelijktijdig toegediende systemisch werkend hormonale anticonceptiva wordt verminderd (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Speciale populaties

Leeftijd, lichaamsgewicht, geslacht en ras
Geslacht en ras (Kaukasisch vs. Aziatisch) hebben geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van momelotinib op basis van blootstellingsgegevens (AUC) bij gezonde proefpersonen. Verkennende resultaten van farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten toonden geen effecten van leeftijd, gewicht of geslacht op de farmacokinetiek van momelotinib.

Verminderde leverfunctie
De AUC van momelotinib was bij proefpersonen met een matig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-klasse B) en proefpersonen met een ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pugh-klasse C) respectievelijk 8% en 97% hoger dan bij proefpersonen met een normale leverfunctie (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogenese/mutagenese

Momelotinib was bij muizen en ratten niet carcinogeen bij blootstellingen tot 12 en 17 keer het klinische blootstellingsniveau bij 200 mg eenmaal daags op basis van de gecombineerde AUC van momelotinib en de actieve bij mensen belangrijkste metaboliet, M21 (minimaal geproduceerd in muizen, ratten en konijnen), AUC.

Op basis van de resultaten van een reeks *in-vitro*- en *in-vivo*-testen op genmutaties en chromosomale afwijkingen bleek momelotinib niet mutageen of genotoxisch te zijn.

Reproductietoxiciteit

Vruchtbaarheid
Bij vruchtbaarheidsonderzoeken werd momelotinib oraal toegediend aan mannelijke en vrouwelijke ratten.

Bij mannelijke ratten verminderde momelotinib de concentratie en motiliteit van de zaadcellen en het gewicht van de testes en zaadblaasjes bij doses van 25 mg/kg per dag en hoger (blootstellingen van 13 keer de blootstelling bij de aanbevolen dosis van 200 mg per dag op basis van de gecombineerde AUC van momelotinib en M21), en bij 68 mg/kg per dag resulteerde dit in verminderde vruchtbaarheid.

Observaties bij vrouwelijke ratten omvatten een verminderde ovariële functie bij 68 mg/kg per dag, en een afgenomen aantal zwangerschappen en toegenomen pre- en postimplantatieverlies, waarbij de meeste dieren alle vruchten verloren, bij 25 en 68 mg/kg per dag. Blootstellingen bij de dosis die bij mannelijke en vrouwelijke ratten geen schadelijke effecten liet zien, 5 mg/kg per dag, waren ongeveer 3 keer de blootstelling bij de aanbevolen dosis van 200 mg per dag (op basis van de gecombineerde AUC van momelotinib en M21).

Zwangerschap
Bij dieronderzoeken op het gebied van reproductie bleek orale toediening van momelotinib aan drachtige ratten tijdens de periode van organogenese maternale toxiciteit te veroorzaken bij 12 mg/kg per dag en geassocieerd te zijn met embryonale sterfte, viscerale malformatie en een verlaagd foetaal gewicht; skeletveranderingen werden waargenomen bij 6 en 12 mg/kg per dag en (ongeveer het 3,5-voudige van de aanbevolen dosis van 200 mg per dag op basis van de gecombineerde AUC van momelotinib en M21). Er werden geen effecten op de ontwikkeling gezien bij 2 mg/kg per dag, waarbij de blootstelling equivalent was aan de blootstelling bij de aanbevolen dosis van 200 mg (op basis van de gecombineerde AUC van momelotinib en M21).

Bij drachtige konijnen veroorzaakte orale toediening van momelotinib tijdens de periode van organogenese ernstige maternale toxiciteit en verschijnselen van embryofoetale toxiciteit (verlaagd foetaal gewicht, vertraagde ossificatie, en abortus) bij 60 mg/kg per dag, waarbij de blootstelling lager was dan bij de aanbevolen dosis van 200 mg (op basis van de gecombineerde AUC van momelotinib en M21).

Bij onderzoek naar de pre- en postnatale ontwikkeling bij oraal gebruik vond bij ratten orale toediening van momelotinib plaats vanaf de dracht tot het einde van de lactatie. Bij 6 en 12 mg/kg per dag werden verschijnselen van maternale toxiciteit, embryoletaliteit en een verlaagd geboortegewicht waargenomen. De overleving van pups was significant verlaagd bij 12 mg/kg per dag vanaf de geboorte tot dag 4 van de lactatie, waarbij de blootstellingen vergelijkbaar waren met of lager waren dan de blootstelling bij de aanbevolen dosis (op basis van de gecombineerde AUC van momelotinib en M21); dit werd daarom aangemerkt als een direct effect van momelotinib door middel van blootstelling via de melk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Lactosemonohydraat
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Magnesiumstearaat
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Propylgallaat

Tabletomhulling

Polyvinylalcohol
Macrogolen
Titaandioxide (E171)
Talk
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke fles ter bescherming tegen vocht. Het droogmiddel niet verwijderen. Het droogmiddel niet inslikken. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke omdoos bevat één witte fles van hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) met een kindveilige dop van polypropyleen en een inductieverzegeling bestaande uit een met aluminium beklede inlage. Elke fles bevat 30 filmomhulde tabletten, droogmiddel in de vorm van silicagel en een polyester spiraal.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Ierland
D24 YK11

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Omjjara 100 mg tabletten
EU/1/23/1782/001

Omjjara 150 mg tabletten
EU/1/23/1782/002

Omjjara 200 mg tabletten
EU/1/23/1782/003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 januari 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/04/2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.