

**BIJLAGE I**  
**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**

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

ANC = absoluut aantal neutrofielen (*absolute neutrophil count*); ALAT = alanineaminotransferase;

ASAT = aspartaataminotransferase; ULN = bovengrens van normaal (*upper limit of normal*).

<sup>a</sup> Hervat de behandeling met of bouw op naar maximaal de aanvangsdosering, zoals klinisch aangewezen.

<sup>b</sup> Als voorheen een dosis van 100 mg werd gebruikt, kan de behandeling hervat worden met een dosis van 100 mg.

<sup>c</sup> 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  $\geq 3$ ) 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 1B1 (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-kationtransporter 1 (*organic cation transporter 1*, OCT1) remmen. De actieve metabooliet 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 embryofetale 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 embryofetale 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 ( $\geq$  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:  $\geq 1/10$

Vaak:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$

Soms:  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$

Zelden:  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$

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

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Bijwerking</b>	<b>Frequentie categorie</b>
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 <sup>a</sup>	Zeer vaak
	Neutropenie <sup>b</sup>	Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vitamine-B1-deficiëntie	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid, hoofdpijn	Zeer vaak
	Syncope, perifere neuropathie <sup>c</sup> , 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 <sup>d</sup>	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

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Bijwerking</b>	<b>Frequentiecategorie</b>
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Kneuzing	Vaak

<sup>a</sup> ‘Trombocytopenie’ omvat aantal bloedplaatjes verlaagd.

<sup>b</sup> ‘Neutropenie’ omvat aantal neutrofielen verlaagd.

<sup>c</sup> ‘Perifere neuropathie’ omvat perifere sensorische neuropathie, perifere motorische neuropathie, perifere neuropathie, perifere sensomotorische neuropathie, neuralgie en polyneuropathie.

<sup>d</sup> Rash omvat rash maculo-papulair, rash erythemateus, geneesmiddeleneruptie, rash folliculair, rash vlekkelig 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 ( $\geq$  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 ( $\geq$  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 ( $\geq$  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 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 zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **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<sup>V617F</sup>-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-sigtaaltransductie, 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  $\kappa$ B 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  $\geq 90$  dagen of  $\geq 28$  dagen als de behandeling onderbroken was vanwege het moeten ondergaan van een erythrocytentransfusie 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  $\geq 8$  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  $\geq 35\%$  ten opzichte van baseline vertoonde.

Op grond van de geschiktheidscriteria werden patiënten als symptomatisch aangemerkt als MFSAF-TSS ten tijde van de screening  $\geq 10$  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  $25 \times 10^9/l$  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  $50 \times 10^9/l$ ). 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 erythrocytentransfusie 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  $\geq 8$  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  $96 \times 10^9/l$  (bereik van  $24 \times 10^9/l$  tot  $733 \times 10^9/l$ ). 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  $2.105 \text{ cm}^3$  (bereik van  $609 \text{ cm}^3$  tot  $9.717 \text{ cm}^3$ ).

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)**

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

TSS = totale symptoomscore; BI = betrouwbaarheidsinterval.

<sup>a</sup> 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  $\geq 8$  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  $\geq 8$  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  $50 \times 10^9/l$  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-risicomylfibrose, 25% had intermediair-2-risicomylfibrose en 71% had hoogrisicomylfibrose 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 erythrocytentransfusie 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  $\geq 8$  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  $193 \times 10^9/l$  op baseline (bereik van  $54 \times 10^9/l$  tot  $2.865 \times 10^9/l$ ). 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<sup>3</sup> (bereik van 352 cm<sup>3</sup> tot 9.022 cm<sup>3</sup>). 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)**

	<b>Omjjara</b> <b>n = 86</b>	<b>Ruxolitinib</b> <b>n = 95</b>
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<sub>max</sub>) 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<sub>max</sub> van momelotinib (variatiëcoëfficiënt, %CV) 479 ng/ml (61%) en de gemiddelde AUC<sub>tau</sub> (%CV) 3.288 ng×u/ml (60%) bij patiënten met myelofibrose.

Na vetarme en vetrijke maaltijden was bij gezonde vrijwilligers de C<sub>max</sub> 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 ( $t_{1/2}$ ) 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 ( $^{14}\text{C}$ ) 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 relevante concentraties noch momelotinib, noch zijn belangrijkste metaboliet, M21, de volgende transporteiwitten remt: organisch-aniontransporteewit 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

**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**

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

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS filmomhulde tabletten van 100 mg**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Omjjara 100 mg filmomhulde tabletten  
mometinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat mometinibdihydrochloridemonohydraat overeenkomend met 100 mg mometinib.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactosemonohydraat. **Zie bijsluiter voor meer informatie.**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke fles ter bescherming tegen vocht. Het droogmiddel niet verwijderen.  
Het droogmiddel niet inslikken.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN**



**NIET-GEbruikte GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE  
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/23/1782/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Omjjara 100 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**FLESETIKET** filmomhulde tabletten van 100 mg

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Omjjara 100 mg filmomhulde tabletten  
mometotinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat momelotinibdihydrochloridemonohydraat overeenkomend met 100 mg momelotinib.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactosemonohydraat. Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke fles ter bescherming tegen vocht. Het droogmiddel niet verwijderen. Het droogmiddel niet inslikken.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN**

**NIET-GEbruikte GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN  
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

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

EU/1/23/1782/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS filmomhulde tabletten van 150 mg**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Omjjara 150 mg filmomhulde tabletten  
mometinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat mometinibdihydrochloridemonohydraat overeenkomend met 150 mg mometinib.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactosemonohydraat. **Zie bijsluiter voor meer informatie.**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke fles ter bescherming tegen vocht. Het droogmiddel niet verwijderen.  
Het droogmiddel niet inslikken.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN**

**NIET-GEbruikte Geneesmiddelen of Daarvan Afgeleide  
Afvalstoffen (Indien van Toepassing)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/23/1782/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Omjjara 150 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**FLESETIKET** filmomhulde tabletten van 150 mg

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Omjjara 150 mg filmomhulde tabletten  
mometinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat mometinibdihydrochloridemonohydraat overeenkomend met 150 mg mometinib.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactosemonohydraat. Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke fles ter bescherming tegen vocht. Het droogmiddel niet verwijderen.  
Het droogmiddel niet inslikken.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN**

**NIET-GEbruikte Geneesmiddelen of Daarvan Afgeleide Afvalstoffen  
(Indien van Toepassing)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

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

EU/1/23/1782/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS filmomhulde tabletten van 200 mg**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Omjjara 200 mg filmomhulde tabletten  
mometinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat mometinibdihydrochloridemonohydraat overeenkomend met 200 mg mometinib.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactosemonohydraat. **Zie bijsluiter voor meer informatie.**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke fles ter bescherming tegen vocht. Het droogmiddel niet verwijderen.  
Het droogmiddel niet inslikken.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN**



**NIET-GEbruikte Geneesmiddelen of Daarvan Afgeleide  
Afvalstoffen (Indien van Toepassing)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/23/1782/003

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Omjjara 200 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**FLESETIKET filmomhulde tabletten van 200 mg**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Omjjara 200 mg filmomhulde tabletten  
mometinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat mometinibdihydrochloridemonohydraat overeenkomend met 200 mg mometinib.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactosemonohydraat. **Zie bijsluiter voor meer informatie.**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke fles ter bescherming tegen vocht. Het droogmiddel niet verwijderen. Het droogmiddel niet inslikken.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN**

**(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

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

EU/1/23/1782/003

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

**Omjjara 100 mg filmomhulde tabletten**  
**Omjjara 150 mg filmomhulde tabletten**  
**Omjjara 200 mg filmomhulde tabletten**  
momelotinib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Omjjara en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Omjjara en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Omjjara bevat de werkzame stof momelotinib. Momelotinib behoort tot een groep geneesmiddelen die *proteïnekinaseremmers* worden genoemd.

Omjjara wordt gebruikt voor de behandeling van een vergrote milt of andere ziektegerelateerde verschijnselen bij volwassen patiënten met myelofibrose (een zeldzame vorm van bloedkanker) en matig ernstige tot ernstige bloedarmoede (anemie).

Bij myelofibrose wordt beenmerg vervangen door littekenweefsel. Er wordt bij myelofibrose onderscheid gemaakt tussen:

- primaire myelofibrose, de vorm die optreedt bij mensen die nog niet eerder problemen met hun beenmerg hebben gehad, en
- secundaire myelofibrose, de vorm die optreedt bij mensen die een ander type bloedkanker hebben en daardoor ofwel te veel rode bloedcellen aanmaken (myelofibrose na polycythaemia vera), ofwel te veel bloedplaatjes, die het bloed helpen stollen, aanmaken (myelofibrose na essentiële trombocytemie).

#### **Hoe werkt Omjjara?**

Een vergrote milt is een van de kenmerken van myelofibrose. Myelofibrose is een aandoening van het beenmerg waarbij het beenmerg vervangen wordt door littekenweefsel. Het afwijkende beenmerg kan niet meer genoeg normale bloedcellen aanmaken, en als gevolg daarvan wordt de milt aanzienlijk groter. Omjjara blokkeert de werking van bepaalde eiwitten, namelijk Janus-kinasen (JAK1, JAK2) en activine A-receptor type 1 (ACVR1). Hierdoor wordt voorkomen dat het lichaam te veel cytokinen

aanmaakt en worden ontstekingsreacties verminderd. Op deze manier vermindert Omjjara de vergrote milt, de bloedarmoede en de verschijnselen, zoals koorts, nachtelijk zweten, botpijn en gewichtsverlies, die door myelofibrose veroorzaakt zijn.

## 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Twijfelt u of dit op u van toepassing is? **Neem dit middel dan niet in** totdat u met uw arts heeft overlegd.
- U bent zwanger of u geeft borstvoeding.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

#### Neem contact op met uw arts

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gaat gebruiken of tijdens uw behandeling met dit middel:

- als u een **infectie** heeft of vaak last heeft van infecties — mogelijke verschijnselen van een infectie zijn koorts, koude rillingen, hoesten, ademhalingsproblemen, diarree, braken, pijn of een branderig gevoel bij het plassen.
- als u al lange tijd **hepatitis B** heeft (chronisch), omdat hepatitis B opnieuw actief kan worden.
- als u een ongebruikelijke onderhuidse **bloeding** of **blauwe plek** heeft, na een bloedafname langer bloedt dan normaal, of bloedend tandvlees heeft — dit kunnen verschijnselen zijn van een laag aantal bloedplaatjes (stoffen in het bloed die het bloed helpen stollen), ook wel trombocytopenie genoemd.
- als u **leverproblemen** heeft. Mogelijk moet uw arts een lagere dosis van dit middel voorschrijven.

Met een vergelijkbaar type geneesmiddel dat gebruikt wordt voor de behandeling van reumatoïde artritis is het volgende gezien: hartproblemen, bloedproppen en kanker. Neem vóór of tijdens de behandeling contact op met uw arts of apotheker:

- als u ouder dan 65 jaar bent. Patiënten van 65 jaar en ouder kunnen een grotere kans hebben om hartproblemen, waaronder een hartaanval, en bepaalde vormen van kanker te krijgen.
- als u hartproblemen heeft of heeft gehad.
- als u kanker heeft of heeft gehad.
- als u rookt of heeft gerookt.
- als u in het verleden een bloedprop heeft gehad in een van de aders van uw benen (diepveneuze trombose) of uw longen (longembolie), of als u een verhoogd risico heeft om zo'n bloedprop te krijgen, bijvoorbeeld in het geval dat:
  - u kortgeleden een grote operatie heeft ondergaan.
  - u een hormonaal anticonceptiemiddel/hormoonsuppletie therapie gebruikt.
  - bij u of bij iemand in uw naaste familie een stollingsstoornis is vastgesteld.

**Vertel het onmiddellijk uw arts** als u last krijgt van:

- plotseling ontstane kortademigheid of moeite met ademen.
- pijn op de borst of in de bovenrug.
- zwelling van een arm of been.
- pijn of gevoeligheid in een been.
- roodheid of verkleuring van een arm of been.

Dit kunnen verschijnselen zijn van een bloedprop in een ader

- als u nieuwe uitgroeisels op de huid of veranderingen in bestaande uitgroeisels opmerkt. Uw arts kan u aanraden om uw huid tijdens de behandeling met Omjjara regelmatig te laten controleren.

Uw arts zal met u bespreken of Omjjara voor u geschikt is.

## Bloedonderzoek

Vóór en tijdens de behandeling zal uw arts bloedonderzoek bij u doen om uw aantal bloedcellen (rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes) en de werking van uw lever te controleren. Uw arts kan naar aanleiding van de uitslag van het bloedonderzoek de dosis aanpassen of de behandeling stopzetten.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Kinderen jonger dan 18 jaar mogen Omjjara niet krijgen, omdat dit geneesmiddel niet is onderzocht in deze leeftijdsgroep.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Omjjara nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor kruidenmiddelen en geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen. Omjjara kan namelijk de werking van sommige andere geneesmiddelen beïnvloeden. En sommige andere geneesmiddelen kunnen invloed hebben op de werking van Omjjara.

Het is vooral belangrijk dat u het vertelt als u een geneesmiddel gebruikt dat een van de volgende werkzame stoffen bevat, want dan moet uw arts misschien de dosis van Omjjara of het andere geneesmiddel aanpassen.

De volgende stof kan de kans op bijwerkingen bij gebruik van Omjjara vergroten:

- ciclosporine (gebruikt om afstoting van een transplantaat te voorkomen)

De volgende stoffen kunnen de werking van Omjjara verminderen:

- carbamazepine (gebruikt voor het behandelen van epilepsie en het onder controle houden van aanvallen of convulsies)
- fenobarbital (gebruikt voor het behandelen van epilepsie en het onder controle houden van aanvallen of convulsies)
- fenytoïne (gebruikt voor het behandelen van epilepsie en het onder controle houden van aanvallen of convulsies)
- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), een kruidenmiddel

Omjjara kan invloed hebben op de volgende andere geneesmiddelen:

- rosuvastatine (een statine die wordt gebruikt voor het verlagen van het cholesterolgehalte)
- sulfasalazine (gebruikt voor het behandelen van reumatoïde artritis)
- metformine (gebruikt voor het verlagen van de bloedglucosespiegel)
- theofylline (gebruikt voor het behandelen van problemen met de ademhaling)
- tizanidine (gebruikt voor het behandelen van spierspasmen)
- cyclofosfamide (gebruikt voor het behandelen van kanker)

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

**Omjjara mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap.** Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Gebruik dit geneesmiddel dan niet, want het kan schadelijk zijn voor uw baby. Neem contact op met uw arts.

Bent u een vrouw die zwanger kan worden? Dan moet u zeer effectieve **anticonceptie** gebruiken tijdens uw gebruik van Omjjara en **tot ten minste 1 week** nadat u uw laatste dosis Omjjara heeft ingenomen. Het is op dit moment niet bekend of Omjjara de werking van hormonale anticonceptiemiddelen kan verminderen. Daarom wordt aangeraden om ook een barrièremethode te gebruiken tijdens uw behandeling met Omjjara en **tot ten minste 1 week** nadat u uw laatste dosis Omjjara heeft ingenomen. Uw arts kan u vragen om een zwangerschapstest te doen voordat u met uw behandeling begint, om te bevestigen dat u niet zwanger bent.

**Neem onmiddellijk contact op met uw arts** als u tijdens het gebruik van Omjjara zwanger wordt.

**Omjjara mag niet gebruikt worden tijdens de borstvoeding.** Het is niet bekend of het middel in de

moedermelk terechtkomt. Risico voor met moedermelk gevoede kinderen kan niet worden uitgesloten. Geeft u borstvoeding? **Vertel dat dan uw arts** voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het is niet bekend of Omjjara bij mensen invloed heeft op de vruchtbaarheid van mannen of vrouwen. Bij dieren had Omjjara invloed op de vruchtbaarheid. Wilt u of uw partner zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt of tijdens uw behandeling met dit geneesmiddel.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Omjjara kan bijwerkingen hebben die uw rijvaardigheid beïnvloeden. Als u zich duizelig voelt of wazig ziet, mag u geen voertuigen besturen of machines bedienen totdat deze bijwerkingen verdwenen zijn.

### **Omjjara bevat lactose en natrium**

Omjjara bevat lactose (melksuiker). Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

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

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Hoeveel moet u innemen?**

**De aanbevolen startdosering** van Omjjara is 200 mg, eenmaal daags via de mond in te nemen.

Uw arts kan een lagere dosis aanbevelen als u problemen met uw lever heeft.

Als u tijdens het gebruik van Omjjara bepaalde bijwerkingen krijgt (zoals een ongebruikelijke bloeding of blauwe plek, diarree of misselijkheid), kan uw arts een lagere dosis aanbevelen of uw behandeling pauzeren of stopzetten (zie rubriek 4).

### **Hoe moet u het innemen?**

Neem Omjjara elke dag op hetzelfde tijdstip in, met of zonder een maaltijd.

### **Hoelang moet u het innemen?**

Blijf Omjjara innemen zolang uw arts zegt dat u dat moet doen. Dit is een langdurige behandeling.

Uw arts zal geregeld uw toestand beoordelen om te controleren of de behandeling het gewenste effect heeft.

Heeft u vragen over hoelang u Omjjara moet innemen? Neem dan contact op met uw arts.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Heeft u per ongeluk meer Omjjara ingenomen dan uw arts heeft voorgeschreven? **Neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.**

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Neem gewoon de volgende dag op het gebruikelijke tijdstip uw volgende dosis in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Stop niet met het innemen van Omjjara tenzij u dit heeft afgesproken met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts,



apotheker of verpleegkundige.

#### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

**Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige** als u bijwerkingen krijgt waar u zich zorgen over maakt.

##### **Ernstige bijwerkingen**

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn. Als u een van de onderstaande ernstige bijwerkingen krijgt, moet u onmiddellijk medische hulp inroepen voordat u uw volgende geplande dosis inneemt:

##### **Zeer vaak voorkomende bijwerkingen**

Deze kunnen voorkomen bij **meer dan 1 op de 10** gebruikers:

- infecties — mogelijke klachten of verschijnselen zijn koorts, koude rillingen, hoesten, ademhalingsproblemen, diarree, braken, pijn of een branderig gevoel bij het plassen
- een laag aantal bloedplaatjes (*trombocytopenie*), waardoor u blauwe plekken kunt krijgen of langer kunt bloeden dan normaal als u zich verwondt

##### **Andere bijwerkingen**

Andere mogelijke bijwerkingen omvatten de hieronder vermelde bijwerkingen:

##### **Zeer vaak voorkomende bijwerkingen**

Deze kunnen voorkomen bij **meer dan 1 op de 10** gebruikers:

- duizeligheid
- hoofdpijn
- hoesten
- diarree
- misselijk gevoel (*nausea*)
- buikpijn
- zwak gevoel (*asthenie*)
- moeheid (*vermoeidheid*)

##### **Vaak voorkomende bijwerkingen**

Deze kunnen voorkomen bij **minder dan 1 op de 10** gebruikers:

- een laag aantal van een bepaald soort witte bloedcellen (*neutropenie*), wat uw kans op een infectie kan vergroten
- een tekort aan vitamine B1 (*thiamine*), wat verlies van eetlust, een gebrek aan energie en prikkelbaarheid kan veroorzaken
- een doof gevoel, tinteling of zwakte in de armen, handen, benen of voeten (*perifere neuropathie*)
- een abnormale tintelende sensatie (*paresthesie*)
- flauwvallen (*syncope*)
- draaiend gevoel (*vertigo*)
- wazig zien

- plotseling rood worden van het gezicht, de hals of het bovenste deel van de borstkas (*overmatig blozen*)
- gelokaliseerde onderhuidse bloeding (*hematoom*)
- lage bloeddruk, waardoor u een licht gevoel in het hoofd kunt krijgen als u opstaat (*hypotensie*)
- verstopping (*constipatie*)
- braken
- uitslag (roodheid, zwelling of pijn van de huid)
- gewrichtspijn (*artralgie*)
- pijn in ledematen, handen of voeten
- koorts (*pyrexie*)
- veranderingen in de resultaten van bloedtesten (*alanineaminotransferase verhoogd* en *aspartaataminotransferase verhoogd*). Deze veranderingen kunnen wijzen op leverproblemen
- blauwe plek (*kneuzing*)

Wordt een van de vermelde bijwerkingen **ernstig of vervelend** of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? **Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.**

### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de fles en op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

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.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is momelotinib.

- Elke filmomhulde tablet van 100 mg bevat momelotinibdihydrochloridemonohydraat overeenkomend met 100 mg momelotinib.
- Elke filmomhulde tablet van 150 mg bevat momelotinibdihydrochloridemonohydraat overeenkomend met 150 mg momelotinib.
- Elke filmomhulde tablet van 200 mg bevat momelotinibdihydrochloridemonohydraat overeenkomend met 200 mg momelotinib.
- De andere hulpstoffen in dit middel zijn:

Tabletkern: microkristallijne cellulose, lactosemonohydraat, natriumzetmeelglycolaat (type A), magnesiumstearaat, watervrij colloïdaal siliciumdioxide en propylgallaat.

Tabletomhulling: Opadry II bruin, dat polyvinylalcohol, macrogolen, titaandioxide (E171), talk, geel ijzeroxide (E172) en rood ijzeroxide (E172) bevat.

Zie rubriek 2, 'Omjjara bevat lactose en natrium'.

### **Hoe ziet Omjjara eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Omjjara filmomhulde tabletten van 100 mg zijn ronde bruine tabletten met de volgende inscripties: een onderstreepte 'M' aan de ene zijde en '100' aan de andere zijde.

Omjjara filmomhulde tabletten van 150 mg zijn driehoekige bruine tabletten met de volgende inscripties: een onderstreepte 'M' aan de ene zijde en '150' aan de andere zijde.

Omjjara filmomhulde tabletten van 200 mg zijn capsulevormige bruine tabletten met de volgende inscripties: een onderstreepte 'M' aan de ene zijde en '200' aan de andere zijde.

Omjjara filmomhulde tabletten worden geleverd in een witte fles met een verzegeling en een kindveilige dop. Elke fles bevat 30 tabletten, droogmiddel in de vorm van silicagel en een polyester spiraal. Elke fles is verpakt in een kartonnen doos.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **België/Belgique/Belgien**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 52 00

#### **Lietuva**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 370 80000334

#### **България**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Тел.: + 359 80018205

#### **Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 52 00

#### **Česká republika**

GlaxoSmithKline, s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
cz.info@gsk.com

#### **Magyarország**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel.: + 36 80088309

#### **Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf.: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

#### **Malta**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Tel: + 356 80065004

#### **Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701  
produkt.info@gsk.com

#### **Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**Eesti**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 372 8002640  
ee@berlin-chemie.com

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 900 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44  
diam@gsk.com

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 385 800787089

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 7741 111

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 371 80205045

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**Polska**

GSK Services Sp. Z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**Portugal**

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: + 351 21 412 95 00  
FI.PT@gsk.com

**România**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.