

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Omjjara 100 mg Filmtabletten
Omjjara 150 mg Filmtabletten
Omjjara 200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Omjjara 100 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Momelotinibdihydrochlorid 1 H₂O entsprechend 100 mg Momelotinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

50,8 mg Lactose-Monohydrat pro Tablette.

Omjjara 150 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Momelotinibdihydrochlorid 1 H₂O entsprechend 150 mg Momelotinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

76,1 mg Lactose-Monohydrat pro Tablette.

Omjjara 200 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Momelotinibdihydrochlorid 1 H₂O entsprechend 200 mg Momelotinib.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

101,5 mg Lactose-Monohydrat pro Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Omjjara 100 mg Filmtabletten

Braune, runde Tabletten mit einem Durchmesser von etwa 8,7 mm, mit der Prägung eines unterstrichenen „M“ auf einer Seite und „100“ auf der anderen Seite.

Omjjara 150 mg Filmtabletten

Braune, dreieckige Tabletten, mit einer Größe von etwa 10,5 x 10,9 mm, mit der Prägung eines unterstrichenen „M“ auf einer Seite und „150“ auf der anderen Seite.

Omjjara 200 mg Filmtabletten

Braune, kapselförmige Tabletten, mit einer Größe von etwa 7,3 x 15,4 mm, mit der Prägung eines unterstrichenen „M“ auf einer Seite und „200“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Omjjara wird angewendet zur Behandlung von krankheitsbedingter Splenomegalie oder Symptomen bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer Anämie, die an primärer Myelofibrose, Post-Polycythaemia Vera-Myelofibrose oder Post-Essentieller Thrombozythämie-Myelofibrose erkrankt sind, und die nicht mit einem Januskinase (JAK)-Inhibitor vorbehandelt sind oder die mit Ruxolitinib behandelt wurden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von Ärzten mit Erfahrung in der Anwendung von Onkologika eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Omjjara sollte nicht in Kombination mit anderen JAK-Inhibitoren angewendet werden.

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 200 mg.

Ein großes Blutbild und Leberfunktionstests müssen vor Beginn der Behandlung, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung sowie bei klinischer Indikation (siehe Abschnitt 4.4) durchgeführt werden.

Dosisanpassungen

Bei hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitäten (Tabelle 1) sollten Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden.

Tabelle 1: Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen

Hämatologische Toxizitäten		
Thrombozytopenie		Dosisanpassung^a
Ausgangswert Thrombozytenzahl	Thrombozytenzahl	
≥ 100 × 10 ⁹ /l	20 × 10 ⁹ /l bis < 50 × 10 ⁹ /l	Tägliche Dosis um 50 mg gegenüber der zuletzt verabreichten Dosis reduzieren.
	< 20 × 10 ⁹ /l	Behandlung unterbrechen, bis die Thrombozytenzahl auf 50 × 10 ⁹ /l ansteigt. Behandlung mit Omjjara mit einer täglichen Dosis von 50 mg unter der zuletzt verabreichten Dosis wieder aufnehmen ^b .
≥ 50 × 10 ⁹ /l bis < 100 × 10 ⁹ /l	< 20 × 10 ⁹ /l	Behandlung unterbrechen, bis die Thrombozytenzahl auf 50 × 10 ⁹ /l ansteigt. Behandlung mit Omjjara mit einer täglichen Dosis von 50 mg unter der zuletzt verabreichten Dosis wieder aufnehmen ^b .
< 50 × 10 ⁹ /l	< 20 × 10 ⁹ /l	Behandlung unterbrechen, bis die Thrombozytenzahl auf den Ausgangswert ansteigt. Behandlung mit Omjjara mit einer täglichen Dosis von 50 mg unter der zuletzt verabreichten Dosis wieder aufnehmen ^b .
Neutropenie		Dosisanpassung^a
ANC < 0,5 × 10 ⁹ /l		Behandlung unterbrechen, bis eine absolute Neutrophilenzahl von ANC ≥ 0,75 × 10 ⁹ /l erreicht ist. Behandlung mit Omjjara mit einer täglichen Dosis von 50 mg unter der zuletzt verabreichten Dosis wieder aufnehmen ^b .
Nicht-hämatologische Toxizitäten		
Lebertoxizität (sofern keine anderen offensichtlichen Ursachen vorliegen)		Dosisanpassung^a
ALT und/oder AST > 5 × ULN (oder > 5 × Ausgangswert, wenn der Ausgangswert außerhalb des Normbereichs ist) und/oder Gesamtbilirubin > 2 × ULN (oder > 2 × Ausgangswert, wenn der Ausgangswert außerhalb des Normbereichs ist)		Behandlung unterbrechen, bis AST und ALT ≤ 2 × ULN oder der Ausgangswert und Gesamtbilirubin ≤ 1,5 × ULN oder der Ausgangswert erreicht wird. Behandlung mit Omjjara mit einer täglichen Dosis von 50 mg unter der zuletzt verabreichten Dosis wieder aufnehmen ^b . Bei erneutem Auftreten von ALT- oder AST-Erhöhungen > 5 × ULN Omjjara dauerhaft absetzen.
Andere nicht-hämatologische Toxizitäten		Dosisanpassung^a
≥ Grad 3 ^c ≥ Grad 2 ^c Blutungen		Behandlung unterbrechen, bis die Toxizität auf Grad 1 oder niedriger (oder Ausgangswert) zurückgeht. Behandlung mit Omjjara mit einer täglichen Dosis von 50 mg unter der zuletzt verabreichten Dosis wieder aufnehmen ^b .

ANC = absolute Neutrophilenzahl (*absolute neutrophil count*); ALT = Alanintransaminase;

AST = Aspartattransaminase; ULN = Oberer Normwert (*upper limit of normal*).

^a Die Behandlung wieder aufnehmen oder bis zur Anfangsdosis steigern, wie klinisch angezeigt.

^b Die Behandlung kann mit 100 mg wieder aufgenommen werden, wenn die Dosis zuvor bei 100 mg lag.

^c Klassifiziert auf Basis der *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE).

Die Behandlung mit Omjjara soll bei Patienten, die eine Dosis von einmal täglich 100 mg nicht vertragen, abgesetzt werden.

Anwendungsdauer

Die Behandlung kann so lange fortgesetzt werden, wie das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Patienten nach Einschätzung des behandelnden Arztes positiv bleibt.

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis von Omjjara versäumt wird, soll die nächste geplante Dosis am folgenden Tag eingenommen werden. Es sollen nicht zwei Dosen zur gleichen Zeit eingenommen werden, um die versäumte Dosis auszugleichen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen

Für ältere Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (> 15 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Omjjara wurde nicht bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz untersucht.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder moderater Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.4) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Omjjara einmal täglich 150 mg (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Omjjara wird ausschließlich oral verabreicht und kann zu oder unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

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

Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Infektionen

Infektionen, darunter schwere und tödliche bakterielle Infektionen und Virusinfektionen (einschließlich COVID-19), sind bei mit Omjjara behandelten Patienten aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8). Eine Behandlung mit Omjjara sollte bei Patienten mit aktiven Infektionen nicht begonnen werden. Ärzte sollten Patienten, die Omjjara erhalten, sorgfältig auf Anzeichen und Symptome einer Infektion (unter anderem Fieber, Husten, Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit und Schmerzen beim Wasserlassen) beobachten und umgehend eine angemessene Behandlung einleiten.

Hepatitis-B-Reaktivierung

Ein Anstieg der Hepatitis-B-Viruslast (HBV-DNA-Titer), mit oder ohne assoziiertem Anstieg der Alanintransaminase (ALT) oder Aspartattransaminase (AST), wurde bei Patienten mit chronischer Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion, die JAK-Inhibitoren wie Omjara einnehmen, berichtet. Der Effekt von Omjara auf die Virusreplikation bei Patienten mit chronischer HBV-Infektion ist nicht bekannt. Die Behandlung und Überwachung von Patienten mit chronischer HBV-Infektion, die Omjara erhalten, sollten gemäß den klinischen HBV-Richtlinien erfolgen.

Thrombozytopenie und Neutropenie

Bei Patienten, die mit Omjara behandelt wurden, kam es zu neu auftretenden, schweren (Grad ≥ 3) Fällen von Thrombozytopenie und Neutropenie (siehe Abschnitt 4.8). Ein großes Blutbild einschließlich Thrombozytenzahl muss vor Beginn der Behandlung mit Omjara, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung sowie bei klinischer Indikation durchgeführt werden. Eine Unterbrechung der Behandlung oder eine Dosisreduktion kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Überwachung der Leberfunktion

Leberfunktionstests müssen vor Beginn der Behandlung mit Omjara, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung sowie bei klinischer Indikation durchgeführt werden. Bei Verdacht auf behandlungsbedingte Erhöhungen von ALT, AST oder Bilirubin kann eine Unterbrechung der Behandlung oder eine Dosisreduktion erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE, *major adverse cardiovascular events*)

In einer großen, randomisierten, aktiv kontrollierten Studie mit Tofacitinib (einem anderen JAK-Inhibitor) bei Patienten ab 50 Jahren mit rheumatoider Arthritis mit mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor wurde mit Tofacitinib im Vergleich zu Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitoren eine höhere Rate an MACE, definiert als kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt (MI) und nicht-tödlicher Schlaganfall, beobachtet.

Bei Patienten, die Omjara erhielten, wurden Fälle von MACE berichtet, ein kausaler Zusammenhang ist jedoch nicht erwiesen. Vor Beginn oder Fortsetzung einer Therapie mit Omjara sollten Nutzen und Risiken für den einzelnen Patienten abgewogen werden. Dies gilt insbesondere für Patienten ab 65 Jahren, für Patienten, die aktuell Raucher sind oder lange Zeit Raucher waren, sowie für Patienten mit anamnestisch bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren.

Thrombose

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

Bei Patienten, die Omjara erhielten, wurden Fälle von TVT und LE berichtet. Ein kausaler Zusammenhang ist jedoch nicht erwiesen. Bei Patienten mit Myelofibrose, die mit Omjara in klinischen Studien behandelt wurden, war das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen bei mit Omjara behandelten Patienten und den Kontrollpatienten vergleichbar. Vor Beginn oder Fortsetzung einer Therapie mit Omjara sollten Nutzen und Risiken für den einzelnen Patienten abgewogen werden, insbesondere bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren (siehe auch Abschnitt „Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)“).

Patienten mit Symptomen einer Thrombose sollten umgehend untersucht und entsprechend behandelt werden.

Sekundär auftretende primäre maligne Erkrankungen

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

Bei Patienten, die JAK-Inhibitoren wie Omjjara erhielten, wurden Lymphome und andere maligne Erkrankungen berichtet. Ein kausaler Zusammenhang ist jedoch nicht erwiesen.

Wechselwirkungen

Aufgrund des Potenzials von Omjjara, die Plasmakonzentrationen bestimmter Arzneimittel zu erhöhen (z. B. sensitiver Substrate des *Breast Cancer Resistance Protein* [BCRP] wie Rosuvastatin und Sulfasalazin), sollten die Patienten bei gleichzeitiger Verabreichung dieser Arzneimittel auf Nebenwirkungen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Verabreichung von starken Cytochrom P450 (CYP) 3A4-Induktoren kann zu einer verminderten Omjjara-Exposition und folglich zu einem Risiko für eine verminderte Wirksamkeit führen. Daher wird bei gleichzeitiger Anwendung von Omjjara und starken CYP3A4-Induktoren (unter anderem Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin und Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) eine zusätzliche Überwachung von klinischen Myelofibrose-Anzeichen und -Symptomen empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Frauen im gebärfähigen Alter

Da unklar ist, ob Omjjara die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva beeinträchtigen kann, sollten Frauen, die orale hormonelle Kontrazeptiva anwenden, während der Behandlung und für mindestens eine Woche nach der letzten Dosis Omjjara zusätzlich eine Barrieremethode anwenden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Omjjara enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, vollständigem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einfluss von anderen Arzneimitteln auf Momelotinib

Momelotinib wird von mehreren CYP-Enzymen (einschließlich CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP1A2) und Aldehydoxidase metabolisiert, wobei CYP3A4 den größten Anteil hat.

Starke CYP3A4-Induktoren

Bei einer Untersuchung des Induktionseffekts von Rifampicin verringerten mehrfache Dosen von Rifampicin (täglich 600 mg für 7 Tage) die C_{max} (maximale Plasmakonzentration) von Momelotinib um 29,4 % und die AUC_{inf} (*Area Under the Curve*) um 46,1 % im Vergleich zu Momelotinib (200 mg Einzeldosis) mit einer Rifampicin-Einzeldosis (600 mg). Die gleichzeitige Verabreichung von starken CYP3A4-Induktoren kann zu einer verminderten Momelotinib-Exposition und damit zu einem Risiko für eine verminderte Wirksamkeit führen. Daher wird bei gleichzeitiger Anwendung von Momelotinib und starken CYP3A4-Induktoren (darunter Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin und Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) eine zusätzliche Überwachung von klinischen Myelofibrose-Anzeichen und -Symptomen empfohlen.

Bei einer Untersuchung des kombinierten Effekts der CYP3A4-Induktion und der Inhibition der Organo-Anion-Transporter-Peptide OATP1B1 und OATP1B3 veränderten mehrfache Dosen von Rifampicin (täglich 600 mg für 7 Tage) die C_{max} von Momelotinib nicht und verringerten die AUC_{inf} von Momelotinib um 15,3 % im Vergleich zu Momelotinib allein (200 mg Einzeldosis). Momelotinib kann ohne Dosisanpassung zusammen mit Rifampicin verabreicht werden.

Transporter

Momelotinib ist ein Substrat der Transporter OATP1B1 und OATP1B3. Die gleichzeitige Verabreichung mit einer Einzeldosis Rifampicin zur Untersuchung des OATP1B1/1B3-Inhibitionseffekts erhöhte die Momelotinib-Exposition moderat (C_{max} um 40,4 % und AUC_{inf} um 57,1 %). Daher ist bei der gleichzeitigen Anwendung von OATP1B1/1B3-Inhibitoren, einschließlich Ciclosporin, Vorsicht geboten und eine Überwachung auf Nebenwirkungen angezeigt.

Einfluss von Momelotinib auf andere Arzneimittel

Transporter

Momelotinib ist ein Inhibitor von BCRP *in vitro*. Die gleichzeitige Verabreichung einer Einzeldosis von 10 mg Rosuvastatin (ein BCRP-Substrat) mit mehrfachen Dosen Momelotinib (200 mg einmal täglich) erhöhte die C_{max} von Rosuvastatin um das 3,2-Fache und die AUC um das 2,7-Fache, was das Risiko von Nebenwirkungen von Rosuvastatin erhöhen kann. T_{max} und $t_{1/2}$ von Rosuvastatin blieben unverändert. Momelotinib kann die Exposition gegenüber anderen sensitiven BCRP-Substraten, einschließlich Sulfasalazin, erhöhen.

Momelotinib kann P-Glykoprotein (P-gp) im Darm hemmen und die Exposition gegenüber P-gp-Substraten erhöhen. Daher ist bei der Verabreichung von Momelotinib zusammen mit P-gp-Substraten mit geringer therapeutischer Breite Vorsicht geboten.

Momelotinib kann den Organo-Kation-Transporter 1 (OCT1) hemmen. Der aktive Metabolit von Momelotinib, M21, kann den Transporter *Multidrug and Toxin Extrusion 1* (MATE1) hemmen. Momelotinib und M21 wurden nicht auf die Inhibition von MATE2-K untersucht. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Momelotinib zusammen mit sensitiven Substraten von OCT1, MATE1 und MATE2-K (z. B. Metformin) verabreicht wird.

CYP450-Substrate

Momelotinib kann CYP1A2 und CYP2B6 induzieren und kann CYP2B6 inhibieren. Daher sollten Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite oder empfindliche Substrate von CYP1A2 (z. B. Theophyllin, Tizanidin) oder CYP2B6 (z. B. Cyclophosphamid) mit Vorsicht zusammen mit Momelotinib verabreicht werden.

Hormonelle Kontrazeptiva

Mehrfache Dosen von Momelotinib hatten keinen Einfluss auf die Exposition von Midazolam, einem empfindlichen CYP3A-Substrat. Allerdings kann ein Risiko für die Induktion anderer durch den Pregnan-X-Rezeptor (PXR) regulierter Enzyme als CYP3A4 nicht vollständig ausgeschlossen werden, und die Wirksamkeit gleichzeitig verabreichter oraler Kontrazeptiva kann verringert sein (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter sollen angewiesen werden, während der Behandlung mit Omjjara eine Schwangerschaft zu vermeiden. Es ist derzeit nicht bekannt, ob Omjjara die Wirksamkeit von systemisch wirkenden hormonellen Kontrazeptiva verringern kann. Daher sollten Frauen, die systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva anwenden, während der Behandlung und für mindestens eine Woche nach der letzten Dosis Omjjara zusätzlich eine Barrieremethode anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten für die Anwendung von Momelotinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine embryofötale Toxizität bei Expositionen gezeigt, die niedriger waren als die humane Exposition mit der empfohlenen Dosis (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund seines Wirkmechanismus kann Omjjara den Fötus schädigen. Als JAK-Inhibitor hat Omjjara bei trächtigen Ratten und Kaninchen bei klinisch relevanten Expositionen nachweislich embryofötale Mortalität und Teratogenität verursacht. Omjjara ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Wenn Omjjara während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn die Patientin während der Einnahme dieses Arzneimittels schwanger wird, soll die Behandlung abgebrochen und die Patientin auf die mögliche Gefahr für den Fötus hingewiesen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Momelotinib/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Momelotinib wurde bei Rattenjungtieren nach dem Säugen durch behandelte Muttertiere nachgewiesen, und es traten unerwünschte Ereignisse bei den Nachkommen auf (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Omjjara ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es liegen keine Daten beim Menschen zu den Auswirkungen von Momelotinib auf die Fertilität bei Männern oder Frauen vor. In tierexperimentellen Studien beeinträchtigte Momelotinib die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

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

Omjjara kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben; Schwindelgefühl oder verschwommenes Sehen können auftreten. Patienten, bei denen nach der Einnahme von Omjjara Schwindelgefühl oder verschwommenes Sehen auftreten, sollten im Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen Vorsicht walten lassen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Omjjara, die in drei randomisierten, aktiv kontrollierten, multizentrischen Studien bei Erwachsenen mit Myelofibrose (MOMENTUM, SIMPLIFY-1 und SIMPLIFY-2) untersucht wurde, wird im Folgenden dargestellt (Tabelle 2). Bei den Patienten, die während des randomisierten Behandlungszeitraums der klinischen Studien täglich mit 200 mg Omjjara behandelt wurden (n = 448), waren die häufigsten Nebenwirkungen Diarrhoe (23 %), Thrombozytopenie (21 %), Übelkeit (17 %), Kopfschmerzen (13 %), Schwindelgefühl (13 %), Fatigue (12 %), Asthenie (11 %), Abdominalschmerzen (11 %) und Husten (10 %).

Thrombozytopenie wurde als

- häufigste schwere Nebenwirkung (\geq Grad 3) (11%)
- häufigste Nebenwirkung, die zum Absetzen von Omjjara führte (2 %)
- häufigste Nebenwirkung, die eine Dosisreduktion und/oder eine Unterbrechung der Behandlung erforderte (7 %)

berichtet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei 448 Patienten beobachtet, die Omjjara während einer medianen Dauer von 24 Wochen im Rahmen klinischer Studien erhielten (siehe Abschnitt 5.1). Die Nebenwirkungen sind nach der MedDRA-Systemorganklassifikation (SOC) und nach Häufigkeit aufgeführt. Innerhalb der Häufigkeitsgruppierung werden die Nebenwirkungen mit abnehmendem Schweregrad aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

Sehr häufig: \geq 1/10

Häufig: \geq 1/100, $<$ 1/10

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

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

Tabelle 2: Zusammenfassung der Nebenwirkungen, die in Phase-3-Studien bei Erwachsenen mit Myelofibrose berichtet wurden

Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie
Erkrankungen und parasitäre Erkrankungen	Harnwegsinfektion, Infektion der oberen Atemwege, Pneumonie, Nasopharyngitis, COVID-19, Zystitis, Bronchitis, Lippenherpes, Sinusitis, Herpes zoster, Zellulitis, Atemwegsinfektion, Sepsis, Infektion der unteren Atemwege, orale Candidose, Hautinfektion, Gastroenteritis	Häufig
	COVID-19-Pneumonie	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie ^a	Sehr häufig
	Neutropenie ^b	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Vitamin B1-Mangel	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl, Kopfschmerzen	Sehr häufig
	Synkope, periphere Neuropathie ^c , Parästhesie	Häufig
Augenerkrankungen	Verschwommenes Sehen	Häufig
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo	Häufig
Gefäßerkrankungen	Hypotonie, Hämatom, Flush	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	Sehr häufig

Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Übelkeit	Sehr häufig
	Erbrechen, Obstipation	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie, Fatigue	Sehr häufig
	Fieber	Häufig
Untersuchungen	Alanintransaminase (ALT) erhöht, Aspartattransaminase (AST) erhöht	Häufig
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Kontusion	Häufig

^a Thrombozytopenie umfasst verminderte Thrombozytenzahl.

^b Neutropenie umfasst verminderte Neutrophilenzahl.

^c Periphere Neuropathie umfasst periphere sensorische Neuropathie, periphere motorische Neuropathie, periphere Neuropathie, periphere sensomotorische Neuropathie, Neuralgie und Polyneuropathie.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

In den drei randomisierten klinischen Studien waren die häufigsten Infektionen Harnwegsinfektion (6 %), Infektion der oberen Atemwege (4,9 %), Pneumonie (3,6 %), Nasopharyngitis (2,9 %), COVID-19 (2,7 %), Zystitis (2,7 %), Bronchitis (2,5 %) und Lippenherpes (2,5 %). Die Mehrzahl der Infektionen war leicht oder mittelschwer; die am häufigsten gemeldeten schweren (\geq Grad 3) Infektionen waren Pneumonie, Sepsis, Harnwegsinfektion, Zellulitis, COVID-19-Pneumonie, COVID-19, Herpes zoster, Zystitis und Hautinfektion. Der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund einer Infektion abgebrochen haben, betrug 2 % (9/448). Tödliche Infektionen wurden bei 2,2 % (10/448) der Patienten gemeldet (am häufigsten COVID-19 und COVID-19-Pneumonie).

Thrombozytopenie

In den drei randomisierten klinischen Studien traten bei 21 % (94/448) der mit Omjjara behandelten Patienten Thrombozytopenien auf; 12 % (54/448) der mit Omjjara behandelten Patienten erlitten eine schwere Thrombozytopenie (\geq Grad 3). Der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund von Thrombozytopenie abbrachen, betrug 2,5 % (11/448).

Periphere Neuropathie

In den drei randomisierten klinischen Studien traten bei 8,7 % (39/448) der mit Omjjara behandelten Patienten periphere Neuropathien auf. Die Mehrzahl der Fälle war leicht oder mittelschwer, während einer der 39 Fälle schwerwiegend war (\geq Grad 3). Der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund von peripherer Neuropathie abbrachen, betrug 0,7 % (3/448).

Erhöhte ALT/AST

In den drei randomisierten klinischen Studien traten bei 20 % (88/448) bzw. 20 % (90/448) der mit Omjjara behandelten Patienten neue oder sich verschlechternde Erhöhungen von ALT bzw. AST (alle Grade) auf; Transaminase-Erhöhungen Grad 3 und 4 traten bei 1,1 % (5/448) bzw. 0,2 % (1/448) der Patienten auf. Bei Patienten mit Myelofibrose, die in klinischen Studien mit Omjjara behandelt wurden, wurde über reversible arzneimittelbedingte Leberschäden berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Verdacht einer Überdosierung sollte der Patient auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen hin überwacht werden, und es sollten sofort geeignete Standard-Behandlungsmaßnahmen eingeleitet werden. Die weitere Versorgung hat nach klinischer Indikation zu erfolgen. Es wird nicht erwartet, dass eine Hämodialyse die Ausscheidung von Momelotinib verbessert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastika, Proteinkinase-Inhibitoren. ATC-Code: **noch nicht zugeordnet**

Wirkmechanismus

Momelotinib und sein beim Menschen wichtigster zirkulierender Metabolit (M21) sind Inhibitoren der Wildtyp-Januskinase 1 und 2 (JAK1/JAK2) und der JAK2^{V617F}-Mutante, die an der Signaltransduktion einer Reihe von Zytokinen und Wachstumsfaktoren beteiligt sind, welche für die Hämatopoese und die Immunfunktion wichtig sind. JAK1 und JAK2 rekrutieren und aktivieren STAT-Proteine (*Signal Transducer and Activator of Transcription*), die die Gentranskription mit Auswirkung auf Inflammation, Hämatopoese und Immunregulation steuern. Die Myelofibrose ist eine myeloproliferative Neoplasie, die mit einer konstitutiven Aktivierung und einer Dysregulierung des JAK-Signalwegs einhergeht, was zu verstärkter Inflammation und einer Hyperaktivierung des Aktivin-A-Rezeptors Typ 1 (ACVR1), auch bekannt als Aktivin-Rezeptor-ähnliche Kinase 2 (ALK-2), beiträgt. Darüber hinaus sind Momelotinib und M21 direkte Inhibitoren von ACVR1 und regulieren die Heparin-Expression in der Leber herunter, was zu einer erhöhten Eisenverfügbarkeit und Produktion roter Blutzellen führt. Momelotinib und M21 inhibieren möglicherweise weitere Kinasen, beispielsweise andere Mitglieder der JAK-Familie, den Inhibitor der κ B-Kinase (IKK), die Interleukin-1-Rezeptor-assoziierte Kinase 1 (IRAK1) und andere.

Pharmakodynamische Wirkungen

Momelotinib hemmt die Zytokin-induzierte STAT3-Phosphorylierung im Vollblut von Patienten mit Myelofibrose und hemmt Heparin. Die maximale Hemmung der STAT3-Phosphorylierung trat 2 Stunden nach der Verabreichung von Momelotinib ein, wobei die Hemmung mindestens 6 Stunden lang anhielt. Für die Dauer einer 24-Wochen-Studie wurde eine akute und anhaltende Verringerung des zirkulierenden Heparins bei Patienten mit Myelofibrose nach Verabreichung von Momelotinib beobachtet, was mit erhöhten Eisen- und Hämoglobin-Werten verbunden war.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Momelotinib bei der Behandlung von Patienten mit Myelofibrose wurde in zwei randomisierten Phase-3-Studien untersucht: MOMENTUM und SIMPLIFY-1.

Myelofibrose-Patienten, die mit Ruxolitinib behandelt wurden

MOMENTUM war eine doppelblinde, 2:1 randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-3-Studie mit 195 symptomatischen und anämischen Patienten mit Myelofibrose, die zuvor einen JAK-Inhibitor erhalten hatten. Alle Patienten hatten Ruxolitinib erhalten, und 3,6 % der Patienten hatten auch Fedratinib erhalten. Die vorherige Behandlung mit einem JAK-Inhibitor dauerte ≥ 90 Tage oder ≥ 28 Tage, wenn die Therapie wegen der Notwendigkeit von Erythrozytentransfusionen oder aufgrund von Thrombozytopenie, Anämie oder Hämatomen Grad 3 oder 4 unterbrochen wurde. Die Patienten wurden 24 Wochen lang mit Omjjara 200 mg einmal täglich oder Danazol 300 mg zweimal täglich behandelt, gefolgt von einer Open-Label-Behandlung mit Omjjara. Die beiden primären Wirksamkeitsendpunkte waren der prozentuale Anteil der Patienten mit einer Verringerung des Gesamtsymptom-Score (TSS, *total symptom score*) um 50 % oder mehr bis Woche 24 gegenüber Baseline (gemessen mit dem *Myelofibrosis Symptom Assessment Form* [MFSAF] v4.0) und der prozentuale Anteil der Patienten, die in Woche 24 transfusionsunabhängig waren (definiert als keine Transfusionen und alle Hämoglobinwerte (Hb) ≥ 8 g/dl in den 12 Wochen vor Woche 24). Ein zentraler sekundärer Endpunkt war der Prozentsatz der Patienten, bei denen sich das Milzvolumen in Woche 24 gegenüber Baseline um ≥ 35 % verringert hatte.

Gemäß den Aufnahmekriterien waren die Patienten symptomatisch mit einem MFSAF-TSS von ≥ 10 Punkten beim Screening (mittlerer MFSAF-TSS 27 bei Baseline) und anämisch mit Hämoglobin-Werten < 10 g/dl. Das tägliche MFSAF-Tagebuch erfasste die typischen Myelofibrose-Symptome: nächtliches Schwitzen, abdominale Beschwerden, Schmerzen unter der linken Rippe, Fatigue, frühzeitiges Sättigungsgefühl, Pruritus und Knochenschmerzen. Der Punkt „Inaktivität“ wurde aus der TSS-Berechnung ausgeschlossen. Jedes der Symptome von MFSAF v.4.0 wurde auf einer Skala von 0 (nicht vorhanden) bis 10 (schlimmste vorstellbare Ausprägung) gemessen. Die in Frage kommenden Patienten mussten außerdem zu Baseline eine vergrößerte Milz und eine Thrombozytenzahl von mindestens $25 \times 10^9/l$ aufweisen.

Die Patienten hatten zuvor eine JAK-Inhibitor-Therapie erhalten, die im Median 99 Wochen dauerte. Das mediane Alter betrug 71 Jahre (Bereich 38 bis 86 Jahre), 79 % waren 65 Jahre oder älter und 31 % waren 75 Jahre oder älter; 63 % waren männlich. 64 % der Patienten hatten eine primäre Myelofibrose, 19 % hatten eine Post-PV-Myelofibrose und 17 % eine Post-ET-Myelofibrose. Gemäß des *Dynamic International Prognostic Scoring Systems* (DIPSS) hatten 5 % der Patienten ein Intermediärrisiko 1, 57 % ein Intermediärrisiko 2 und 35 % eine Hochrisiko-Erkrankung. 16 % der Patienten hatten eine schwere Thrombozytopenie (definiert als Thrombozytenzahl von weniger als $50 \times 10^9/l$). 48 % der Patienten hatten eine schwere Anämie (definiert als Baseline Hb-Werte < 8 g/dl). Innerhalb der 8 Wochen vor der Aufnahme in die Studie hatten 79 % der Patienten Erythrozytentransfusionen erhalten. Bei Baseline waren 13 % und 15 % der Patienten, die mit Omjjara bzw. Danazol behandelt wurden, transfusionsunabhängig (keine Transfusionen und alle Hämoglobinwerte ≥ 8 g/dl in den 12 Wochen vor Beginn der Verabreichung). Bei Baseline betrug der mediane Hb-Wert 8,0 g/dl (Bereich 3,8 g/dl bis 10,7 g/dl), und die mediane Thrombozytenzahl lag bei $96 \times 10^9/l$ (Bereich $24 \times 10^9/l$ bis $733 \times 10^9/l$). Die mediane palpable Milzlänge bei Baseline betrug 11,0 cm unterhalb des linken unteren Rippenbogens; das mediane Milzvolumen (gemessen mittels Magnetresonanztomographie [MRT] oder Computertomographie [CT]) betrug 2.105 cm^3 (Bereich 609 bis 9.717 cm^3).

In Woche 24 erreichte ein signifikant höherer Prozentsatz der mit Omjjara behandelten Patienten eine TSS-Reduktion von 50 % oder mehr gegenüber Baseline (Überlegenheit, einer der primären Endpunkte) und eine Verringerung des Milzvolumens um 35 % oder mehr gegenüber Baseline (Überlegenheit, einer der sekundären Endpunkte) (Tabelle 3).

Tabelle 3: Prozentsatz der Patienten, die in Woche 24 eine Verringerung der Symptome und eine Verringerung des Milzvolumens erreichten (MOMENTUM)

	Omjjara n = 130	Danazol n = 65
Patienten mit einer TSS-Reduktion von 50 % oder mehr, n (%)	32 (25 %)	6 (9 %)
Differenz des Behandlungseffekts ^a (95%-KI)	16 % (6, 26)	
p-Wert (Überlegenheit)	0,0095	
Patienten mit einer Verringerung des Milzvolumens um 35 % oder mehr, n (%)	29 (22 %)	2 (3 %)
Differenz des Behandlungseffekts ^a (95%-KI)	18 % (10, 27)	
p-Wert (Überlegenheit)	0,0011	

TSS = Gesamtsymptom-Score (*total symptom score*); KI = Konfidenzintervall.

^a Überlegenheit basierend auf einem stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

Ein numerisch höherer Prozentsatz der mit Omjjara behandelten Patienten (30 %; 39/130) war transfusionsunabhängig (definiert als keine Transfusionen und alle Hb-Werte ≥ 8 g/dl in den 12 Wochen vor Woche 24) im Vergleich zu Danazol (20 %; 13/65) in Woche 24.

JAK-Inhibitor-naive Myelofibrose-Patienten

SIMPLIFY-1 war eine doppelblinde, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie mit 432 Myelofibrose-Patienten, die zuvor keinen JAK-Inhibitor erhalten hatten. In einer Untergruppe von 181 Patienten mit moderater bis schwerer Anämie (Hb-Wert < 10 g/dl) wurde eine Post-hoc-Analyse durchgeführt. Für diese Untergruppe werden die Baseline-Charakteristika und Wirksamkeitsergebnisse angegeben.

In der Gesamtpopulation war der primäre Wirksamkeitseindpunkt der Prozentsatz der Patienten mit einem Ansprechen des Milzvolumens (Verringerung um 35 % oder mehr) in Woche 24. Zu den sekundären Endpunkten gehörten die TSS-Ansprechraten im modifizierten *Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form* (MPN-SAF) in Woche 24 (definiert als der Prozentsatz der Patienten mit einer TSS-Reduktion von 50 % oder mehr bis Woche 24 gegenüber Baseline) und die Transfusionsunabhängigkeit in Woche 24 (definiert als keine Transfusionen und alle Hb-Werte ≥ 8 g/dl in den 12 Wochen vor Woche 24).

Gemäß den Aufnahmekriterien wurde das TSS-Ansprechen der Patienten anhand des modifizierten Tagebuchs MPN-SAF v2.0 gemessen (der mittlere MPN-SAF-TSS zu Baseline betrug 19). Der Punkt „Inaktivität“ wurde aus der TSS-Berechnung ausgeschlossen. Die in Frage kommenden Patienten mussten außerdem zu Baseline eine vergrößerte Milz und eine Thrombozytenzahl von mindestens $50 \times 10^9/l$ aufweisen.

In der anämischen Untergruppe betrug das mediane Alter 68 Jahre (Bereich 25 bis 86 Jahre); 67 % der Patienten waren älter als 65 Jahre und 19 % waren 75 Jahre oder älter; 59 % waren männlich. 63 % der Patienten hatten eine primäre Myelofibrose, 13 % hatten eine Post-PV-Myelofibrose und 24 % eine Post-ET-Myelofibrose. Gemäß des *International Prognostic Scoring System* (IPSS) hatten 4 % der Patienten ein Intermediärrisiko 1, 25 % ein Intermediärrisiko 2 und 71 % eine Hochrisiko-Erkrankung. In dieser Studie hatten 42 % der Patienten eine moderate bis schwere Anämie (definiert als Baseline Hb-Werte < 10 g/dl). Innerhalb der 8 Wochen vor der Aufnahme in die Studie hatten 55 % der Patienten Erythrozytentransfusionen erhalten. Bei Baseline waren 29 % und 44 % der Patienten, die mit Omjjara bzw. Ruxolitinib behandelt wurden, transfusionsunabhängig (keine Transfusionen und alle Hämoglobinwerte ≥ 8 g/dl in den 12 Wochen vor der Verabreichung). Der mediane Hb-Wert bei Baseline lag bei 8,8 g/dl (Bereich 6 g/dl bis 10 g/dl), und die mediane Thrombozytenzahl bei Baseline betrug $193 \times 10^9/l$ (Bereich $54 \times 10^9/l$ bis $2.865 \times 10^9/l$). Die mediane palpable Milzlänge bei Baseline betrug 12,0 cm unterhalb des linken unteren Rippenbogens; das mediane Milzvolumen (gemessen mittels MRT oder CT) betrug 1.843 cm³ (Bereich 352 bis 9.022 cm³). Die Baseline-Charakteristika der Gesamtpopulation und der anämischen Untergruppe waren vergleichbar, mit Ausnahme des Schweregrads der Anämie und des Transfusionsbedarfs.

Die Patienten wurden 24 Wochen lang mit Omjjara 200 mg täglich oder einer angepassten Ruxolitinib-Dosis zweimal täglich behandelt, gefolgt von einer Open-Label-Behandlung mit Omjjara ohne Ausschleichen von Ruxolitinib. Die Wirksamkeit von Omjjara in SIMPLIFY-1 basierte auf einer Post-hoc-Analyse des Ansprechens des Milzvolumens (Verringerung um 35 % oder mehr) in der Untergruppe von Patienten mit Anämie (Hb-Werte < 10 g/dl) (Tabelle 4). In dieser Untergruppe erreichte ein numerisch niedrigerer Prozentsatz der mit Omjjara behandelten Patienten (25 %) in Woche 24 eine Reduktion des Gesamtsymptom-Score um 50 % oder mehr im Vergleich zu Ruxolitinib (36 %).

Tabelle 4: Prozentsatz der Patienten in der anämischen Untergruppe, die in Woche 24 eine Verringerung des Milzvolumens erreichten (SIMPLIFY-1)

	Omjjara n = 86	Ruxolitinib n = 95
Patienten mit einer Verringerung des Milzvolumens um 35 % oder mehr, n (%) (95-%-KI)	27 (31 %) (22, 42)	31 (33 %) (23, 43)

In der Gesamtpopulation betrug der Prozentsatz der Patienten, die in Woche 24 eine Verringerung des Milzvolumens um 35 % oder mehr gegenüber Baseline (Nicht-Unterlegenheit, primärer Endpunkt) erreichten, 27 % für Omjjara und 29 % für Ruxolitinib (Differenz des Behandlungseffekts 9 %; 95-%-KI: 2, 16; p-Wert: 0,014).

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Momelotinib wird nach oraler Verabreichung schnell resorbiert, wobei die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) innerhalb von 3 Stunden nach Einnahme erreicht wird. Die Plasmaexposition steigt weniger als dosisproportional an, insbesondere bei Dosen über 200 mg. In einer klinischen Studie mit einer Dosis von 200 mg einmal täglich im Steady-State betrug die mittlere C_{max} von Momelotinib (% Variationskoeffizient) bei Patienten mit Myelofibrose 479 ng/ml (61 %) und die AUC_{tau} 3.288 ng×h/ml (60 %).

Nach fettarmen und fettreichen Mahlzeiten bei gesunden Probanden war die C_{max} von Momelotinib 38 % bzw. 28 % höher und die AUC 16 % bzw. 28 % höher als unter nüchternen Bedingungen. Diese Veränderungen der Exposition waren klinisch nicht bedeutsam.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Momelotinib beträgt beim Menschen etwa 91 %. Basierend auf der Populationspharmakokinetik betrug das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen von Momelotinib im Steady-State 984 l bei Patienten mit Myelofibrose, die einmal täglich 200 mg Momelotinib erhielten, was auf eine ausgedehnte Gewebeverteilung hindeutet.

Biotransformation

In-vitro-Untersuchungen haben ergeben, dass Momelotinib durch mehrere CYP-Enzyme (einschließlich CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP1A2) metabolisiert wird. Die Bildung des aktiven Metaboliten M21 erfolgt durch eine Biotransformation durch CYP-Enzyme,

gefolgt von einer Metabolisierung durch Aldehydoxidase.

Elimination

Nach einer oralen Dosis von 200 mg Momelotinib betrug die mittlere terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von Momelotinib etwa 4 bis 8 Stunden; die Halbwertszeit von M21 war ähnlich. Basierend auf einer klinischen Studie betrug die scheinbare Gesamt-Clearance (CL/F) von Momelotinib 103 l/h bei Patienten mit Myelofibrose.

Momelotinib wird hauptsächlich durch den Stoffwechsel eliminiert und dann über den Stuhl ausgeschieden. Nach einer oralen Einzeldosis von [¹⁴C]-markiertem Momelotinib bei gesunden männlichen Probanden wurden 69 % der Radioaktivität über den Stuhl (13 % der Dosis als unverändertes Momelotinib) und 28 % über den Urin (< 1 % der Dosis als unverändertes Momelotinib) ausgeschieden.

In-vitro-Untersuchung des Wechselwirkungspotenzials des Arzneimittels (siehe auch Abschnitt 4.5)

Einfluss von Momelotinib auf andere Arzneimittel

Einfluss von Momelotinib auf UDP-Glucuronosyltransferase (UGT)

Momelotinib ist in klinisch relevanten Konzentrationen ein Inhibitor von UGT1A1 und UGT1A9, aber die klinische Relevanz ist unbekannt. Momelotinib und sein wichtigster zirkulierender Metabolit sind in klinisch relevanten Konzentrationen keine Inhibitoren der anderen Isoformen (UGT1A3/4/6 und 2B7).

Einfluss von Momelotinib auf CYP450-Enzyme

In klinisch relevanten Konzentrationen stellen weder Momelotinib noch der wichtigste zirkulierende Metabolit M21 ein Risiko für eine Inhibition von CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 dar.

Einfluss von Momelotinib auf Arzneimittel-Transporter

In-vitro-Daten zeigen, dass Momelotinib OCT1 und der aktive Metabolit M21 MATE1 in klinisch relevanten Konzentrationen hemmt. Weder Momelotinib noch M21 wurden auf die Inhibition von MATE2-K untersucht.

In-vitro-Daten zeigen, dass weder Momelotinib noch sein Hauptmetabolit M21 in klinisch relevanten Konzentrationen die folgenden Transporter hemmen: Organo-Anion-Transporter 1 und 3 (OAT1, OAT3) und OCT2.

Einfluss von Momelotinib auf hormonelle Kontrazeptiva

Mehrfache Dosen von Momelotinib hatten keinen Einfluss auf die Exposition von Midazolam, einem empfindlichen CYP3A-Substrat. Allerdings kann ein Risiko für die Induktion anderer durch den Pregnan-X-Rezeptor (PXR) regulierter Enzyme als CYP3A4 nicht vollständig ausgeschlossen werden, und die Wirksamkeit gleichzeitig verabreichter oraler Kontrazeptiva kann verringert sein (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Besondere Patientengruppen

Alter, Körpergewicht, Geschlecht und Ethnie

Geschlecht, und Ethnie (weiße Menschen vs. asiatische Menschen) haben keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Momelotinib, basierend auf Daten zur Exposition (AUC) bei gesunden Probanden. Exploratorische Ergebnisse von populationspharmakokinetischen Analysen bei Patienten zeigten, dass das Alter, Gewicht oder Geschlecht keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Momelotinib hatten.

Leberfunktionsstörung

Die AUC von Momelotinib lag bei Patienten mit moderater (Child-Pugh-Klasse B) bzw. schwerer

(Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion um 8 % bzw. 97 % höher (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Karzinogenität/Mutagenität

Momelotinib war bei Mäusen und Ratten bei Expositionen bis zum 12- bzw. 17-Fachen der bei 200 mg einmal täglich gegebenen klinischen Expositionshöhe nicht karzinogen, basierend auf der kombinierten AUC von Momelotinib und dem aktiven Hauptmetaboliten beim Menschen, M21 (wird bei Mäusen, Ratten und Kaninchen in geringem Maße gebildet).

Momelotinib war nicht mutagen oder genotoxisch, basierend auf den Ergebnissen einer Reihe von *in-vitro*- und *in-vivo*-Tests auf Genmutationen und Chromosomenaberrationen.

Reproduktive Toxizität

Fertilität

In Fertilitätsstudien wurde Momelotinib oral an männliche und weibliche Ratten verabreicht.

Bei männlichen Tieren verringerte Momelotinib die Spermakonzentration und -motilität und reduzierte die Hoden- und Samenblasengewichte bei Dosen von 25 mg/kg/Tag und höher (Expositionen, die dem 13-Fachen der empfohlenen Dosis von 200 mg täglich entsprechen, basierend auf der kombinierten Momelotinib- und M21-AUC), und führte bei 68 mg/kg/Tag zu einer verringerten Fertilität.

Die Beobachtungen bei weiblichen Tieren umfassten eine verringerte Eierstockfunktion bei 68 mg/kg/Tag und eine verringerte Anzahl von Trächtigkeiten, erhöhte Verluste vor und nach der Implantation mit einem vollständigen Wurfverlust bei den meisten Tieren bei 25 und 68 mg/kg/Tag. Die Exposition auf dem NOAEL-Niveau von 5 mg/kg/Tag bei männlichen und weiblichen Ratten betrug etwa das Dreifache der empfohlenen Dosis von 200 mg täglich (basierend auf der kombinierten AUC von Momelotinib und M21).

Schwangerschaft

In tierexperimentellen Reproduktionsstudien verursachte die orale Verabreichung von Momelotinib an trächtige Ratten während des Zeitraums der Organogenese bei 12 mg/kg/Tag eine maternale Toxizität und war mit embryonalem Tod, viszeralen Missbildungen und verringerten fetalen Gewichten verbunden. Skelettveränderungen wurden bei 6 und 12 mg/kg/Tag (ungefähr das 3,5-Fache der empfohlenen Dosis von 200 mg täglich, basierend auf der kombinierten Momelotinib- und M21-AUC) beobachtet. Bei 2 mg/kg/Tag wurden bei Expositionen, die der empfohlenen Dosis von 200 mg entsprechen (basierend auf der kombinierten Momelotinib- und M21-AUC), keine Auswirkungen auf die Entwicklung beobachtet.

Bei trächtigen Kaninchen verursachte die orale Verabreichung von Momelotinib während der Organogenese schwere maternale Toxizität und Anzeichen von embryofötaler Toxizität (vermindertes fetales Gewicht, verzögerte Ossifikation und Abort) bei 60 mg/kg/Tag bei einer Exposition, die weniger als der empfohlenen Dosis von 200 mg entspricht (basierend auf der kombinierten AUC von Momelotinib und M21).

In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie wurde Momelotinib an Ratten von der Trächtigkeit bis zum Ende der Laktation oral verabreicht. Bei 6 und 12 mg/kg/Tag wurden Anzeichen für maternale Toxizität, Embryo-Letalität und verminderte Geburtsgewichte beobachtet. Das Überleben der Jungtiere war bei 12 mg/kg/Tag von der Geburt bis zum 4. Tag der Laktation bei Expositionen, die ähnlich oder geringer waren als die Exposition bei der empfohlenen Dosis (basierend auf der kombinierten Momelotinib- und M21-AUC), signifikant reduziert und wurde daher als direkte Wirkung von Momelotinib über die Exposition durch die Milch betrachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Propylgallat

Tablettenüberzug

Polyvinylalkohol
Macrogole
Titandioxid (E171)
Talkum
Eisenoxid gelb (E172)
Eisenoxid rot (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalflasche aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Das Trockenmittel nicht entfernen. Das Trockenmittel nicht schlucken. Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jeder Umkarton enthält eine weiße Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit einem kindergesicherten Deckel aus Polypropylen und induktionsversiegelter Deckeleinlage aus Aluminium. Jede Flasche enthält 30 Filmtabletten, ein Silikagel-Trockenmittel und Polyesterwatte.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

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

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25.01.2024

10. STAND DER INFORMATION

01/2024

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