

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Omjjara 100 mg comprimés pelliculés  
Omjjara 150 mg comprimés pelliculés  
Omjjara 200 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### Omjjara 100 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient du dichlorhydrate de momélotinib équivalent à 100 mg de momélotinib.

#### Excipient à effet notoire

50,8 mg de lactose monohydraté par comprimé.

### Omjjara 150 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient du dichlorhydrate de momélotinib équivalent à 150 mg de momélotinib.

#### Excipient à effet notoire

76,1 mg de lactose monohydraté par comprimé.

### Omjjara 200 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient du dichlorhydrate de momélotinib équivalent à 200 mg de momélotinib.

#### Excipient à effet notoire

101,5 mg de lactose monohydraté par comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

### Omjjara 100 mg comprimés pelliculés

Comprimés marrons, de forme ronde, d'un diamètre d'environ 8,7 mm, gravé avec un "M" souligné sur une face et "100" sur l'autre.

### Omjjara 150 mg comprimés pelliculés

Comprimés marrons, de forme triangulaire, d'une taille d'environ 10,5 x 10,9 mm, gravé avec un "M" souligné sur une face et "150" sur l'autre.

### Omjjara 200 mg comprimés pelliculés

Comprimés marrons, de forme oblongue, d'une taille d'environ 7,3 x 15,4 mm, gravé avec un "M" souligné sur une face et "200" sur l'autre.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Omjjara est indiqué dans le traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie, chez les patients adultes présentant une anémie modérée à sévère et atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytémie essentielle, qui n'ont jamais reçu d'inhibiteur de Janus Kinase (JAK) ou qui ont été traités par le ruxolitinib.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement doit être instauré et supervisé par des médecins expérimentés dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.

#### Posologie

Omjjara ne doit pas être utilisé en association avec d'autres inhibiteurs de JAK.

La dose recommandée est de 200 mg une fois par jour.

Une numération formule sanguine complète et des examens de la fonction hépatique doivent être effectués avant d'initier le traitement, régulièrement durant le traitement, et comme indiqué cliniquement (voir la rubrique 4.4).

#### *Adaptations posologiques*

Des modifications de la posologie doivent être envisagées en cas d'effets indésirables hématologiques et non hématologiques (tableau 1).

#### **Tableau 1 : Adaptations de la dose en cas d'effets indésirables**

<b>Effets indésirables hématologiques</b>		
<b>Thrombopénie</b>		<b>Modification de la dose<sup>a</sup></b>
<b>Numération plaquettaire à l'initiation</b>	<b>Numération plaquettaire</b>	
$\geq 100 \times 10^9/L$	$20 \times 10^9/L$ à	Diminuer la dose quotidienne de 50 mg par rapport à la dernière dose administrée
	$< 50 \times 10^9/L$ $< 20 \times 10^9/L$	Interrompre le traitement jusqu'à ce que la numération plaquettaire revienne à $50 \times 10^9/L$ Reprendre Omjjara à une dose quotidienne de 50 mg inférieure à la dernière dose administrée <sup>b</sup>
$\geq 50 \times 10^9/L$ à $< 100 \times 10^9/L$	$< 20 \times 10^9/L$	Interrompre le traitement jusqu'à ce que la numération plaquettaire revienne à $50 \times 10^9/L$ Reprendre Omjjara à une dose quotidienne de 50 mg inférieure à la dernière dose administrée <sup>b</sup>
$< 50 \times 10^9/L$	$< 20 \times 10^9/L$	Interrompre le traitement jusqu'à ce que la numération plaquettaire revienne à la valeur initiale Reprendre Omjjara à une dose quotidienne de 50 mg inférieure à la dernière dose administrée <sup>b</sup>
<b>Neutropénie</b>		<b>Modification de la dose<sup>a</sup></b>
Neutrophiles* $< 0,5 \times 10^9/L$		Interrompre le traitement jusqu'à ce que les neutrophiles* soient $\geq 0,75 \times 10^9/L$ Reprendre Omjjara à une dose quotidienne de 50 mg inférieure à la dernière dose administrée <sup>b</sup>
<b>Effets indésirables non hématologiques</b>		
<b>Hépatotoxicité</b> (sauf en cas d'autres causes apparentes)		<b>Modification de la dose<sup>a</sup></b>
ALAT et/ou ASAT $> 5 \times$ LSN (ou $> 5 \times$ valeur initiale, si la valeur initiale est anormale) et/ou bilirubine totale $> 2 \times$ LSN (ou $> 2 \times$ valeur initiale, si la valeur initiale est anormale)		Interrompre le traitement jusqu'à ce que les taux d'ASAT et d'ALAT soient $\leq 2 \times$ LSN ou la valeur initiale et que la bilirubine totale soit $\leq 1,5 \times$ LSN ou la valeur initiale. Reprendre Omjjara à une dose quotidienne de 50 mg inférieure à la dernière dose administrée <sup>b</sup> . En cas de réapparition d'une augmentation du taux des ALAT ou des ASAT $> 5 \times$ LSN, arrêter définitivement Omjjara
<b>Autre effet indésirable non-hématologique</b>		<b>Modification de la dose<sup>a</sup></b>
Grade 3 ou supérieur <sup>c</sup> Saignements de Grade 2 ou supérieur <sup>c</sup>		Interrompre le traitement jusqu'à ce que l'effet indésirable revienne à un grade 1 ou inférieur (ou au niveau à l'initiation). Reprendre Omjjara à une dose quotidienne de 50 mg inférieure à la dernière dose administrée <sup>b</sup>

Neutrophiles\* = nombre absolu de neutrophiles PNN (polynucléaires neutrophiles) ; ALAT = alanine aminotransférase ; ASAT = aspartate aminotransférase ; LSN = limite supérieure de la normale.

<sup>a</sup> Réinitier le traitement ou réaugmenter la dose de traitement jusqu'à la posologie initiale comme cliniquement approprié.

<sup>b</sup> Peut reprendre le traitement à 100 mg si la dose précédente du traitement était de 100 mg.

<sup>c</sup> Classés en utilisant le « Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) » de l'Institut National du Cancer.

Le traitement par Omjjara devrait être arrêté chez les patients ne tolérant pas la dose de 100 mg une fois par jour.

#### *Durée d'utilisation*

Le traitement peut être poursuivi aussi longtemps que le rapport bénéfice-risque reste favorable pour les patients, tel qu'évalué par le médecin.

#### *Dose oubliée*

Si une dose d'Omjjara est oubliée, la prochaine dose prévue doit être prise le jour suivant. Deux doses ne doivent pas être prises en même temps pour compenser la dose oubliée.

#### Populations particulières

##### *Personnes âgées*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2).

##### *Insuffisance rénale*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (> 15 mL/min).

Omjjara n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'insuffisance rénale terminale.

##### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (voir rubrique 4.4). La dose initiale recommandée d'Omjjara est de 150 mg une fois par jour chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) (voir rubrique 5.2).

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Omjjara n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Omjjara est administré par voie orale uniquement et peut être pris pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2).

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Infections

Des infections, incluant des infections bactériennes et virales graves et fatales (dont la COVID-19), sont survenues chez des patients traités par Omjjara (voir rubrique 4.8). Omjjara ne doit pas être initié chez des patients avec des infections actives. Les médecins doivent surveiller étroitement les patients recevant Omjjara pour tout signe ou symptôme d'infection (y compris, mais pas limité à, la fièvre, la toux, la diarrhée, les vomissements, les nausées et la douleur à la miction) et instaurer rapidement un traitement approprié.

## Réactivation de l'hépatite B

Des augmentations de la charge virale de l'hépatite B (titre de l'ADN du VHB), associées ou non à des élévations de l'alanine aminotransférase (ALAT) ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT), ont été rapportées chez des patients atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) et prenant des inhibiteurs de JAK, y compris Omjjara. L'effet d'Omjjara sur la réplication virale chez les patients atteints d'une infection chronique par le VHB n'est pas connu. Les patients atteints d'une infection chronique par le VHB qui reçoivent Omjjara doivent être traités pour leur infection à VHB et surveillés selon les recommandations cliniques relatives au VHB.

## Thrombopénie et neutropénie

La survenue d'une thrombopénie et d'une neutropénie sévère(s) (grade  $\geq 3$ ) a été observée chez des patients traités par Omjjara (voir rubrique 4.8). Une numération formule sanguine complète doit être obtenue avant d'initier un traitement par Omjjara, régulièrement durant le traitement, et comme cliniquement indiqué. L'interruption du traitement ou une diminution de la dose peut être nécessaire (voir rubrique 4.2).

## Surveillance hépatique

Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués avant d'instaurer le traitement par Omjjara, périodiquement pendant le traitement et comme cliniquement indiqué. Si des augmentations des taux d'ALAT, d'ASAT ou de bilirubine, liées au traitement sont suspectées, une interruption du traitement ou une diminution de la dose peut être nécessaire (voir rubrique 4.2).

## Événements indésirables cardiovasculaires majeurs ("MACE: Major adverse cardiovascular events")

Dans une vaste étude randomisée contrôlée versus comparateur actif portant sur le tofacitinib (un autre inhibiteur de JAK) chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, un taux plus élevé de "MACE", défini comme un décès d'origine cardiovasculaire, un infarctus du myocarde non fatal (IM) et un accident vasculaire cérébral non fatal, a été observé avec le tofacitinib par rapport aux inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (TNF).

Des événements de type "MACE" ont été rapportés chez des patients recevant Omjjara ; cependant, aucune relation causale n'a été établie. Avant de débiter ou de poursuivre le traitement par Omjjara, les bénéfices et les risques doivent être pris en compte pour chaque patient, en particulier chez les patients âgés de 65 ans et plus, chez les patients fumeurs ou anciens fumeurs de longue durée et chez les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse ou présentant d'autres facteurs de risque cardiovasculaire.

## Thrombose

Dans une large étude randomisée contrôlée versus comparateur actif portant sur le tofacitinib (un autre inhibiteur de JAK) chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, un risque accru d'événements thromboemboliques veineux (ETE) dose-dépendants, y compris une thrombose veineuse profonde (TVP) et une embolie pulmonaire (EP) a été observé avec le tofacitinib par rapport aux inhibiteurs du TNF.

Des événements de thrombose veineuse profonde (TVP) et d'embolie pulmonaire (EP) ont été rapportés chez des patients recevant Omjjara. Cependant, aucune association causale n'a été établie. Chez les patients atteints de myélofibrose et traités par Omjjara dans le cadre d'essais cliniques, les taux d'événements thromboemboliques étaient similaires chez les patients traités par Omjjara et chez les patients du groupe contrôle. Avant de débiter ou de poursuivre le traitement par Omjjara, les

bénéfices et les risques doivent être pris en compte pour chaque patient, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires (voir aussi la rubrique 4.4 « Événements indésirables cardiovasculaires majeurs » (“MACE: Major adverse cardiovascular events”).

Les patients présentant des symptômes de thrombose doivent être rapidement évalués et traités de manière appropriée.

### Cancers secondaires

Dans une large étude randomisée contrôlée versus comparateur actif portant sur le tofacitinib (un autre inhibiteur de JAK) chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde de 50 ans et plus présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, un risque accru de tumeurs malignes, en particulier des cancers du poumon, des lymphomes et des cancers cutanés non mélanomateux a été observé avec le tofacitinib par rapport aux inhibiteurs du TNF.

Des lymphomes et d'autres tumeurs malignes ont été rapportés chez des patients recevant les inhibiteurs de JAK, y compris Omjjara. Cependant, une association causale n'a pas été établie.

### Interactions

Considérant le potentiel d'Omjjara à augmenter les concentrations plasmatiques de certains médicaments (par exemple, les substrats sensibles de la protéine de résistance au cancer du sein [BCRP], tels que la rosuvastatine et la sulfasalazine), les patients doivent être surveillés pour détecter les effets indésirables en cas d'administration concomitante (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante d'inducteurs puissants du cytochrome P450 (CYP) 3A4 peut entraîner une diminution de l'exposition à Omjjara et, par conséquent, un risque de diminution de l'efficacité. Par conséquent, une surveillance supplémentaire des signes cliniques et des symptômes de la myélofibrose est recommandée avec l'utilisation concomitante d'Omjjara et d'inducteurs puissants du CYP3A4 (y compris, mais pas limité à, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne et le millepertuis [*Hypericum perforatum*]) (voir rubrique 4.5).

### Femmes en âge de procréer

Compte tenu des incertitudes quant à savoir si Omjjara peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux, les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux oraux doivent ajouter une méthode barrière pendant le traitement et pendant au moins 1 semaine après la dernière dose d'Omjjara (voir rubriques 4.5 et 4.6).

### Excipients à effet notoire

Omjjara contient du lactose monohydraté. Des patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

### Effet d'autres médicaments sur le momélotinib

Le momélotinib est métabolisé par l'intermédiaire de plusieurs enzymes CYP (y compris le CYP3A4, le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2C19 et le CYP1A2) et de l'aldéhyde oxydase, le CYP3A4 ayant la plus grande contribution.

#### *Inducteurs puissants du CYP3A4*

Des doses multiples de rifampicine (600 mg par jour pendant 7 jours) ont diminué la  $C_{\max}$  du momélotinib de 29,4 % et l' $ASC_{\text{inf}}$  de 46,1 % par rapport au momélotinib (dose unique de 200 mg) administré avec une dose unique de rifampicine (600 mg), afin de ne capturer que l'effet d'induction de la rifampicine. L'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 peut entraîner une diminution de l'exposition au momélotinib et, par conséquent, un risque de réduction de l'efficacité. Par conséquent, une surveillance supplémentaire des signes et symptômes cliniques de la myélofibrose est recommandée avec l'utilisation concomitante de momélotinib et d'inducteurs puissants du CYP3A4 (y compris, mais pas limité à, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne et le millepertuis [*Hypericum perforatum*]).

Des doses multiples de rifampicine (600 mg par jour pendant 7 jours) n'ont pas modifié la  $C_{\max}$  du momélotinib et ont diminué l'ASC du momélotinib de 15,3 % par rapport au momélotinib seul (dose unique de 200 mg), capturant l'effet combiné de l'induction du CYP3A4 et de l'inhibition du polypeptide de transport d'anions organiques (OATP)1B1 et OATP1B3. Le momélotinib peut être co-administré avec la rifampicine sans modification de la dose.

#### *Transporteurs*

Le momélotinib est un substrat des transporteurs de OATP1B1 et de OATP1B3. L'administration concomitante d'une dose unique de rifampicine, démontrant l'effet d'inhibition de OATP1B1/1B3, a modérément augmenté l'exposition au momélotinib ( $C_{\max}$  de 40,4 % et  $ASC_{\text{inf}}$  de 57,1 %). Par conséquent, la prudence et la surveillance des effets indésirables sont recommandées avec l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de OATP1B1/1B3, y compris la ciclosporine.

### Effet du momélotinib sur d'autres médicaments

#### *Transporteurs*

Le momélotinib est un inhibiteur de la BCRP *in vitro*. L'administration concomitante d'une dose unique de rosuvastatine à 10 mg (un substrat de la BCRP) avec plusieurs doses de momélotinib (200 mg une fois par jour) a augmenté la  $C_{\max}$  de la rosuvastatine de 3,2 fois et l'ASC de 2,7 fois, ce qui peut accroître le risque d'effets indésirables de la rosuvastatine. Les valeurs  $T_{\max}$  et  $t_{1/2}$  de la rosuvastatine sont restées inchangées. Le momélotinib peut augmenter l'exposition à d'autres substrats sensibles du BCRP, y compris la sulfasalazine.

Le momélotinib peut inhiber la P-gp dans l'intestin et augmenter l'exposition aux substrats de la P-gp. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de l'administration de momélotinib avec des substrats de la P-gp à marge thérapeutique étroite.

Le momélotinib peut inhiber le transporteur de cations organiques (OCT1). Le métabolite actif du momélotinib, M21, peut inhiber le transporteur d'extrusion de multiples médicaments et toxines (MATE1). Le momélotinib et le M21 n'ont pas été évalués pour l'inhibition de MATE2-K. Par



conséquent, la prudence est recommandée lors de l'administration de momélotinib avec des substrats sensibles d'OCT1, MATE1 et MATE2-K (par exemple, la metformine).

#### *Substrats du CYP450*

Le momélotinib peut induire le CYP1A2 et le CYP2B6 et peut inhiber le CYP2B6. Par conséquent l'administration concomitante de momélotinib avec des médicaments à marge thérapeutique étroite ou à substrat sensible du CYP1A2 (par exemple, la théophylline, la tizanidine) ou du CYP2B6 (par exemple, le cyclophosphamide) doit se faire avec prudence.

#### *Contraceptifs hormonaux*

L'administration de doses multiples de momélotinib n'a eu aucune influence sur l'exposition au midazolam, un substrat sensible du CYP3A. Cependant, un risque d'induction d'autres enzymes régulées par le récepteur X de la prégnone (PXR) en dehors du CYP3A4 ne peut être complètement exclu et l'efficacité de l'administration concomitante de contraceptifs oraux peut être réduite (voir rubriques 4.4 et 5.2).

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Femmes en âge de procréer/Contraception

Il faut alerter les femmes en âge de procréer qu'elles doivent éviter d'être enceinte pendant le traitement par Omjjara. On ne sait actuellement pas si Omjjara peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux à action systémique, par conséquent les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux à action systémique doivent ajouter une méthode barrière pendant le traitement et pendant au moins 1 semaine après la dernière dose d'Omjjara (voir rubriques 4.4 et 4.5).

#### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du momélotinib chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité embryo-fœtale à des expositions inférieures aux expositions humaines à la dose recommandée (voir rubrique 5.3). Sur la base de son mécanisme d'action, Omjjara peut nuire au fœtus. En tant qu'inhibiteur de JAK, il a été démontré qu'Omjjara provoque la mortalité embryo-fœtale et la tératogénicité chez les rates et les lapines gravides lors d'expositions cliniquement pertinentes. Omjjara est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Si Omjjara est utilisé pendant la grossesse, ou si la patiente devient enceinte pendant qu'elle prend ce médicament, la patiente doit interrompre le traitement et être informée du risque potentiel pour le fœtus.

#### Allaitement

On ne sait pas si le momélotinib et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Le momélotinib était présent chez les rats via le lait maternel des mères traitées, avec des événements indésirables dans la descendance (voir rubrique 5.3). Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Omjjara est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

#### Fertilité

Il n'existe pas de donnée sur les effets du momélotinib sur la fertilité humaine masculine ou féminine. Dans des études chez l'animal, le momélotinib a altéré la fertilité chez les rats mâles et femelles (voir rubrique 5.3).

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Omjjara peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses ou une vision floue peuvent survenir. Des patients présentant des sensations vertigineuses ou une vision floue après avoir pris Omjjara doivent être prudents lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines (voir rubrique 4.8).

#### 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité

La sécurité d'Omjjara, évaluée dans le cadre de trois études randomisées, contrôlées et multicentriques chez des adultes atteints de myélofibrose (MOMENTUM, SIMPLIFY-1 et SIMPLIFY-2), est présentée ci-dessous (tableau 2). Parmi les patients traités par Omjjara 200 mg une fois par jour au cours de la période de traitement randomisée des essais cliniques (n = 448), les effets indésirables les plus fréquents étaient la diarrhée (23 %), la thrombopénie (21 %), les nausées (17 %), les maux de tête (13 %), les sensations vertigineuses (13 %), la fatigue (12 %), l'asthénie (11 %), les douleurs abdominales (11 %) et la toux (10 %).

L'effet indésirable sévère le plus fréquent ( $\geq$  grade 3) était la thrombopénie (11 %). L'effet indésirable le plus fréquent ayant conduit à l'arrêt d'Omjjara était la thrombopénie (2 %). L'effet indésirable le plus fréquent ayant nécessité une diminution de la dose et/ou une interruption du traitement était la thrombopénie (7 %).

##### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été identifiés chez 448 patients exposés à Omjjara pendant une durée médiane de 24 semaines au cours des essais cliniques (voir rubrique 5.1). Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies comme suit :

Très fréquent :  $\geq$  1/10

Fréquent :  $\geq$  1/100 à  $<$  1/10

Peu fréquent :  $\geq$  1/1 000 à  $<$  1/100

Rare :  $\geq$  1/10 000 to  $<$  1/1 000

**Tableau 2 : Résumé des effets indésirables rapportés dans les études de phase 3 chez les adultes atteints de myélofibrose**

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Catégorie de fréquence
Infections et infestations	Infection des voies urinaires, infection des voies respiratoires supérieures, pneumonie, rhinopharyngite, COVID-19, cystite, bronchite, herpès buccal, sinusite, zona, cellulite, infection des voies respiratoires, sepsis, infection des voies respiratoires inférieures, candidose buccale, infection cutanée, gastro-entérite	Fréquent
	Pneumonie à COVID-19	Peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombopénie <sup>a</sup>	Très fréquent
	Neutropénie <sup>b</sup>	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Carence en vitamine B1	Fréquent
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses, maux de tête	Très fréquent

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Catégorie de fréquence
	Syncope, neuropathie périphérique <sup>c</sup> , paresthésie	Fréquent
Affections oculaires	Vision floue	Fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertiges	Fréquent
Affections vasculaires	Hypotension, hématome, bouffées vasomotrices	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Très fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, douleurs abdominales, nausées	Très fréquent
	Vomissements, constipation	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie, douleur dans les extrémités	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie, fatigue	Très fréquent
	Fièvre	Fréquent
Investigations	Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	Fréquent
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Contusion	Fréquent

<sup>a</sup> La thrombopénie comprend une diminution du nombre de plaquettes.

<sup>b</sup> La neutropénie comprend une diminution du nombre de neutrophiles.

<sup>c</sup> La neuropathie périphérique comprend la neuropathie périphérique sensitive, la neuropathie périphérique motrice, la neuropathie périphérique, la neuropathie sensitivo-motrice périphérique, la névralgie et la polyneuropathie.

### Description de certains effets indésirables

#### *Infections*

Dans les trois essais cliniques randomisés, les infections les plus fréquentes étaient les infections des voies urinaires (6 %), les infections des voies respiratoires supérieures (4,9 %), la pneumonie (3,6 %), la rhinopharyngite (2,9 %), la COVID-19 (2,7 %), la cystite (2,7 %), la bronchite (2,5 %) et l'herpès buccal (2,5 %). La majorité des infections étaient légères ou modérées ; les infections sévères ( $\geq$  grade 3) les plus fréquemment rapportées étaient la pneumonie, le sepsis, les infections des voies urinaires, la cellulite, la pneumonie à COVID-19, la COVID-19, le zona, la cystite et les infections cutanées. La proportion de patients ayant arrêté le traitement en raison d'une infection était de 2 % (9/448). Des infections d'issue fatale ont été rapportées chez 2,2 % (10/448) des patients (COVID-19 et pneumonie à COVID-19 ont été le plus fréquemment rapportés).

#### *Thrombopénie*

Dans les trois essais cliniques randomisés, 21 % (94/448) des patients traités par Omjjara ont présenté une thrombopénie ; 12 % (54/448) des patients traités par Omjjara ont présenté une thrombopénie sévère ( $\geq$  grade 3). La proportion de patients arrêtant le traitement en raison d'une thrombopénie était de 2,5 % (11/448).

#### *Neuropathie périphérique*

Dans les trois essais cliniques randomisés, 8,7 % (39/448) des patients traités par Omjjara ont présenté une neuropathie périphérique. La majorité des cas étaient légers ou modérés, tandis que l'un des 39 cas était grave ( $\geq$  grade 3). La proportion de patients arrêtant le traitement en raison

d'une neuropathie périphérique était de 0,7 % (3/448).

#### *ALAT/ASAT élevées*

Dans les trois essais cliniques randomisés, des augmentations ou aggravations des taux d'ALAT et d'ASAT (tous grades confondus) sont survenues respectivement chez 20 % (88/448) et 20 % (90/448) des patients traités par Omjjara; des augmentations des transaminases de grade 3 et 4 sont survenues chez 1,1 % (5/448) et 0,2 % (1/448) des patients, respectivement. Une atteinte hépatique réversible liée au médicament a été rapportée chez des patients atteints de myélofibrose traités par Omjjara dans les essais cliniques.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration figurant à l'[Annexe V](#).

### **4.9 Surdosage**

Si un surdosage est suspecté, le patient doit faire l'objet d'une surveillance pour détecter tout signe ou symptôme de réaction ou d'effet indésirable, et des soins standards adaptés doivent être instaurés immédiatement. Une prise en charge supplémentaire doit être effectuée telle que cliniquement indiquée. Il n'est pas attendu que l'hémodialyse améliore l'élimination du momélotinib.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteurs de protéines kinases. Code ATC : pas encore attribué

#### Mécanisme d'action

Le momélotinib et son principal métabolite circulant chez l'homme (M21) sont des inhibiteurs des Janus Kinases 1 et 2 de type sauvage (JAK1/JAK2) et du mutant JAK2<sup>V617F</sup>, qui contribuent à la signalisation d'un certain nombre de cytokines et de facteurs de croissance importants pour l'hématopoïèse et la fonction immunitaire. JAK1 et JAK2 recrutent et activent des protéines STAT (« signal transducers and activation of transcription », *transducteurs de signal et activation de la transcription*) qui contrôlent la transcription des gènes ayant un impact sur l'inflammation, l'hématopoïèse et la régulation immunitaire. La myélofibrose est une néoplasie myéloproliférative associée à une activation constitutive et à une dérégulation de la voie de signalisation JAK qui contribue à une inflammation élevée et à une hyperactivation du récepteur de l'activine A de type 1 (ACVR1), également connu sous le nom de kinase 2 de type récepteur de l'activine (ALK-2). De plus, le momélotinib et le M21 sont des inhibiteurs directs de l'ACVR1, qui régule l'expression de l'hepcidine hépatique, ce qui entraîne une augmentation de la disponibilité du fer et de la production de globules rouges. Le momélotinib et le M21 inhibent potentiellement d'autres kinases, telles que d'autres membres de la famille JAK, l'inhibiteur de la  $\kappa$ B kinase (IKK), la kinase 1 associée au récepteur de l'interleukine-1 (IRAK1) et d'autres.

#### Effets pharmacodynamiques

Le momélotinib inhibe la phosphorylation de STAT3 induite par les cytokines dans le sang total de patients atteints de myélofibrose et inhibe l'hepcidine. L'inhibition maximale de la phosphorylation de STAT3 s'est produite 2 heures après l'administration du momélotinib, l'inhibition persistant pendant au moins 6 heures. Une réduction aiguë et prolongée de l'hepcidine circulante a été observée sur la durée de l'étude de 24 semaines, associée à une augmentation des taux de fer et d'hémoglobine,

suite à l'administration de momélotinib à des patients atteints de myélofibrose.

### Efficacité clinique et sécurité clinique

L'efficacité du momélotinib dans le traitement des patients atteints de myélofibrose a été évaluée dans deux essais randomisés de phase 3, MOMENTUM et SIMPLIFY-1.

#### *Patients atteints de myélofibrose qui ont été traités par ruxolitinib*

MOMENTUM était une étude de phase 3 en double aveugle, randomisée 2:1 et contrôlée par rapport à un traitement actif, menée auprès de 195 patients symptomatiques et anémiques atteints de myélofibrose qui avaient déjà reçu un inhibiteur de JAK. Tous les patients avaient reçu du ruxolitinib et 3,6 % des patients avaient également reçu du fédératinib. Le traitement précédent par inhibiteur de JAK était de  $\geq 90$  jours ou  $\geq 28$  jours si le traitement était interrompu par la nécessité d'une transfusion de globules rouges ou en raison d'une thrombopénie, d'une anémie ou d'un hématome de grade 3 ou 4. Les patients ont été traités avec Omjjara 200 mg une fois par jour ou par danazol 300 mg deux fois par jour pendant 24 semaines, puis par un traitement en ouvert avec Omjjara. Les deux critères d'évaluation principaux d'efficacité étaient le pourcentage de patients présentant une réduction du score total de symptômes (STS) de 50 % ou plus entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 24 (mesuré avec le formulaire d'évaluation des symptômes de la myélofibrose [MFSAF] v4.0) et le pourcentage de patients avec indépendance transfusionnelle (IT) à la semaine 24 (IT définie comme l'absence de transfusion et toutes les valeurs d'hémoglobine  $\geq 8$  g/dL dans les 12 semaines précédant la semaine 24). Un critère d'évaluation secondaire clé a mesuré le pourcentage de sujets présentant une réduction de  $\geq 35$  % du volume de la rate par rapport à l'inclusion à la semaine 24.

Selon les critères d'éligibilité, les patients étaient symptomatiques avec un STS MFSAF de  $\geq 10$  points à l'inclusion (STS MFSAF moyen de 27 à l'inclusion) et présentaient une anémie avec des taux d'hémoglobine (Hb)  $< 10$  g/dL. Le formulaire journalier du MFSAF a permis de consigner les principaux symptômes de la myélofibrose : sueurs nocturnes, inconfort abdominal, douleur sous costale gauche, fatigue, satiété précoce, prurit et douleurs osseuses. L'item d'inactivité a été exclu du calcul du STS. Chacun des symptômes du MFSAF v.4.0 a été mesuré sur une échelle de 0 (absent) à 10 (pire symptôme imaginable). Les patients éligibles devaient également avoir une hypertrophie de la rate à l'inclusion et une numération plaquettaire minimale de  $25 \times 10^9/L$ .

Les patients avaient déjà reçu un traitement par inhibiteur de JAK pendant une durée médiane de 99 semaines. L'âge médian était de 71 ans (de 38 à 86 ans) ; 79 % avaient 65 ans ou plus, 31 % avaient 75 ans ou plus et 63 % étaient des hommes. Soixante-quatre pour cent (64 %) des patients avaient une myélofibrose primaire, 19 % avaient une myélofibrose post-PV et 17 % avaient une myélofibrose post-TE. Cinq pour cent (5 %) des patients présentaient un risque intermédiaire 1, 57 % un risque intermédiaire 2 et 35 % une maladie à haut risque, déterminé par le système international dynamique de notation pronostique (« Dynamic International Prognostic Scoring System », DIPSS). Seize pour cent (16 %) des patients présentaient une thrombopénie sévère (définie comme des valeurs plaquettaires inférieures à  $50 \times 10^9/L$ ). Quarante-huit pour cent (48 %) des patients souffraient d'anémie sévère (taux d'Hb à l'inclusion  $< 8$  g/dL). Dans les 8 semaines précédant le recrutement, 79 % avaient reçu une transfusion de globules rouges. A l'inclusion, 13 % et 15 % des patients respectivement traités par Omjjara et danazol, étaient indépendants de toute transfusion (aucune transfusion et tous les taux d'hémoglobine étaient  $\geq 8$  g/dL dans les 12 semaines précédant l'administration). Le taux médian de l'Hb à l'inclusion était de 8,0 g/dL (valeurs comprises entre 3,8 g/dL et 10,7 g/dL), et la numération plaquettaire médiane était de  $96 \times 10^9/L$  (valeurs comprises entre  $24 \times 10^9/L$  et  $733 \times 10^9/L$ ). La longueur médiane de la rate palpable à l'inclusion était de 11,0 cm sous le rebord costal gauche ; le volume de la rate médian (mesuré par imagerie par résonance magnétique [IRM] ou tomodensitométrie [TDM]) était de  $2105 \text{ cm}^3$  (intervalle de  $609$  à  $9717 \text{ cm}^3$ ).

À la semaine 24, un pourcentage significativement plus élevé de patients traités par Omjjara a obtenu une réduction du STS de 50 % ou plus par rapport à l'initiation (supériorité, un des critères d'évaluation principaux) et une réduction du volume de la rate de 35 % ou plus par rapport à la

valeur à l'initiation (supériorité, un des critères secondaires d'évaluation) (tableau 3).

**Tableau 3 : Pourcentage de patients obtenant une réduction des symptômes et une réduction du volume de la rate à la semaine 24 (MOMENTUM)**

	<b>Omjjara n = 130</b>	<b>Danazol n = 65</b>
Patients présentant une réduction du STS de 50 % ou plus, n (%)	32 (25 %)	6 (9 %)
Différence de traitement <sup>a</sup> (IC à 95 %)	16 % (6 - 26)	
p-value (supériorité)	0,0095	
Patients présentant une réduction du volume de la rate de 35 % ou plus, n (%)	29 (22 %)	2 (3 %)
Différence de traitement <sup>a</sup> (IC à 95 %)	18 % (10 - 27)	
p-value (supériorité)	0,0011	

STS = score total des symptômes ; IC = intervalle de confiance.

<sup>a</sup> Supériorité basée sur un test stratifié de Cochran-Mantel-Haenszel.

Un pourcentage numériquement plus élevé de patients traités par Omjjara (30 % ; 39/130) a atteint l'indépendance transfusionnelle à la semaine 24 (définie par l'absence de transfusion et des valeurs d'Hb  $\geq$  8 g/dL au cours des 12 semaines précédant la semaine 24) par rapport à 20 % (13/65) pour le danazol.

#### Patients atteints de myélofibrose naïfs d'inhibiteurs de JAK

SIMPLIFY-1 était une étude en double aveugle, randomisée et contrôlée par rapport à un traitement actif portant sur 432 patients atteints de myélofibrose qui n'avaient jamais reçu d'inhibiteur de JAK. Des analyses post-hoc ont été réalisées dans un sous-groupe de 181 patients présentant une anémie modérée à sévère (Hb < 10 g/dL). Les caractéristiques à l'inclusion et les résultats d'efficacité sont fournis pour ce sous-groupe.

Dans l'ensemble de la population, le critère d'évaluation principal d'efficacité était le pourcentage de patients présentant une réponse sur le volume de la rate (réduction de 35 % ou plus) à la semaine 24. Les critères secondaires d'évaluation comprenaient le taux de réponse sur le score total de symptômes (STS) à la semaine 24 mesuré par le formulaire d'évaluation des symptômes des néoplasies myéloprolifératives modifié (« Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form », MPN-SAF), (défini comme le pourcentage de patients présentant une réduction du STS de 50 % ou plus entre le début de l'étude et la semaine 24) et l'indépendance transfusionnelle à la semaine 24 (définie comme l'absence de transfusions et toutes les valeurs de Hb  $\geq$  8 g/dL au cours des 12 semaines précédant la semaine 24).

Selon les critères d'éligibilité, le score total de symptômes (STS) du patient a été mesuré à l'aide du formulaire journalier MPN-SAF v2.0 modifié (moyenne du STS MPN-SAF de 19 à l'inclusion). L'item d'inactivité a été exclu du calcul du STS. Les patients éligibles devaient également avoir une splénomégalie à l'inclusion et un taux de plaquette minimal de  $50 \times 10^9/L$ .

Dans le sous-groupe anémique l'âge médian était de 68 ans (de 25 à 86 ans) avec 67 % des patients âgés de plus de 65 ans, 19 % étaient âgés de 75 ans ou plus et 59 % étaient des hommes. Soixante-trois pour cent (63 %) des patients avaient une myélofibrose primitive, 13 % avaient une myélofibrose post-PV et 24 % avaient une myélofibrose post-TE. Quatre pour cent (4 %) des patients présentaient une maladie de risque intermédiaire 1, 25 % une maladie de risque intermédiaire 2 et 71 % une maladie de risque élevé, déterminé par l'International Prognostic Scoring System (IPSS). Dans cette étude, 42 % des patients présentaient une anémie modérée à sévère (définie par des taux d'Hb à l'inclusion <10 g/dL). Dans les 8 semaines précédant le recrutement, 55

% des patients ont reçu une transfusion de globules rouges. A l'inclusion, 29 % et 44 % des patients traités respectivement par Omjjara et ruxolitinib, étaient indépendants à la transfusion (aucune transfusion et tous les taux d'hémoglobine  $\geq 8$  g/dL dans les 12 semaines précédant le début du traitement). Le taux d'Hb médian à l'initiation était de 8,8 g/dL (valeurs comprises entre 6 g/dL et 10 g/dL), et le taux de plaquettes médian était de  $193 \times 10^9/L$  à l'initiation (valeurs comprises entre  $54 \times 10^9/L$  à  $2\,865 \times 10^9/L$ ). La longueur médiane de référence de la rate palpable était de 12,0 cm sous le bord costal gauche ; le volume médian de la rate (mesuré par IRM ou TDM) était de 1843 cm<sup>3</sup> (intervalle de 352 à 9022 cm<sup>3</sup>). Les caractéristiques initiales de l'ensemble de la population étaient similaires à celles du sous-groupe anémique, à l'exception de la gravité de l'anémie et des besoins transfusionnels.

Les patients ont été traités par Omjjara 200 mg une fois par jour ou par ruxolitinib à une dose adaptée deux fois par jour pendant 24 semaines, suivi par un traitement en ouvert par Omjjara sans réduction progressive du ruxolitinib. L'efficacité de Omjjara dans SIMPLIFY-1 était basée sur une analyse post-hoc de la réponse sur le volume de la rate (réduction de 35 % ou plus) dans le sous-groupe des patients présentant une anémie (valeurs d'Hb  $< 10$  g/dL) (tableau 4). Dans ce sous-groupe, un pourcentage numériquement plus faible de patients traités par Omjjara (25%) ont atteint une réduction du STS de 50 % ou plus à la semaine 24 comparé au ruxolitinib (36 %).

**Tableau 4 : Pourcentage de patients ayant obtenu une réduction du volume de la rate à la semaine 24 dans le sous-groupe anémique (SIMPLIFY-1)**

	<b>Omjjara n = 86</b>	<b>Ruxolitinib n = 95</b>
Patients présentant une réduction du volume de la rate de 35 % ou plus, n (%) (IC à 95 %)	27 (31%) (22 - 42)	31 (33%) (23 - 43)

Dans la population générale, le pourcentage de patients atteignant une réduction de 35 % ou plus du volume de la rate à la semaine 24 par rapport à la valeur de référence (critère principal de non-infériorité) était de 27 % pour Omjjara et de 29 % pour le ruxolitinib (différence de traitement de 9 % ; IC 95 % : 2 - 16, p-value : 0,014 %).

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a renoncé à l'obligation de soumettre les résultats des études avec Omjjara dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la myélofibrose (voir 4.2 pour plus d'informations sur l'utilisation pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Le momélotinib est rapidement absorbé après administration orale, la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) est atteinte dans les 3 heures suivant la prise, avec une augmentation de l'exposition plasmatique inférieure à une augmentation dose-proportionnelle, en particulier pour les doses supérieures à 200 mg. Dans une étude clinique, à la dose de 200 mg une fois par jour à l'état d'équilibre, la  $C_{max}$  moyenne du momélotinib (% de CV) est de 479 ng/ml (61 %) et l' $ASC_{au}$  est de 3 288 ng×h/ml (60 %) chez les patients atteints de myélofibrose.

Après des repas pauvres en graisses et riches en graisses chez des volontaires sains, la  $C_{max}$  du momélotinib était respectivement supérieure de 38 % et 28 % et l' $ASC$  était respectivement de 16 % et 28 % supérieure par rapport à la  $C_{max}$  des patients à jeûn. Ces variations de l'exposition n'étaient pas cliniquement significatives.

### Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques du momélotinib est d'environ 91 % chez l'homme. Sur la base de la pharmacocinétique de population, le volume apparent de distribution moyen du momélotinib à l'état d'équilibre était de 984 litres chez les patients atteints de myélofibrose ayant reçu 200 mg de momélotinib une fois par jour, ce qui suggère une distribution tissulaire étendue.

### Biotransformation

Sur la base d'une évaluation *in vitro*, le momélotinib est métabolisé par plusieurs enzymes CYP (dont CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP1A2). La génération du métabolite actif M21 implique une biotransformation par des enzymes CYP, suivie d'une métabolisation par l'aldéhyde oxydase.

### Élimination

Après une dose orale de 200 mg de momélotinib, la demi-vie d'élimination moyenne ( $t_{1/2}$ ) du momélotinib était environ de 4 à 8 heures ; la demi-vie du métabolite M21 était similaire. Sur la base d'une étude clinique, la clairance totale apparente (Cl/F) du momélotinib était de 103 L/h chez les patients atteints de myélofibrose.

Le momélotinib est principalement éliminé par métabolisme, puis excrété dans les selles. Après l'administration chez des hommes sains d'une dose orale unique de momélotinib marqué au [14C], 69 % de la radioactivité a été excrété dans les selles (13 % de la dose sous forme de momélotinib inchangé) et 28 % dans l'urine (< 1 % de la dose sous forme de momélotinib inchangé).

### Évaluation *in vitro* du potentiel d'interaction médicamenteuse (voir également la rubrique 4.5)

#### Effet du momélotinib sur d'autres médicaments

##### *Effet du momélotinib sur l'UDP-glucuronosyltransférase (UGT)*

Le momélotinib est un inhibiteur de l'UGT1A1 et de l'UGT1A9 à des concentrations cliniquement significatives, mais la pertinence clinique n'est pas connue. Le momélotinib et son principal métabolite circulant ne sont pas des inhibiteurs des autres isoformes (UGT1A3/4/6 et 2B7) à des concentrations cliniquement pertinentes.

##### *Effet du momélotinib sur les cytochromes CYP450*

A des concentrations cliniquement significatives, ni le momélotinib ni le principal métabolite circulant M21 ne représentent un risque d'inhibition des CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6.

##### *Effet du momélotinib sur les transporteurs de médicaments*

Les données *in vitro* indiquent que le momélotinib inhibe l'OCT1 et que le métabolite actif M21 inhibe MATE1 à des concentrations cliniquement significatives. Ni le momélotinib ni le M21 n'ont été évalués pour l'inhibition de MATE2-K.

Les données *in vitro* indiquent que ni le momélotinib ni son principal métabolite M21 n'inhibent les transporteurs suivants à des concentrations cliniquement significatives : transporteur d'anions organiques 1 et 3 (OAT1, OAT3) et OCT2.

##### *Effet du momélotinib sur les contraceptifs hormonaux*

L'administration de doses multiples de momélotinib n'a eu aucune influence sur l'exposition au midazolam, un substrat sensible du CYP3A. Cependant, un risque d'induction d'autres enzymes régulées par le récepteur X de la prégnane (PXR) en dehors du CYP3A4 ne peut être complètement exclu et l'efficacité de l'administration concomitante de contraceptifs oraux peut être réduite (voir rubriques 4.4 et 4.5).

#### Populations particulières

##### *Âge, poids corporel, sexe et groupe ethnique*



Le sexe et le groupe ethnique (Caucasien vs Asiatique) n'ont pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du momélotinib sur la base des données de l'exposition (ASC) chez les sujets sains. Les résultats exploratoires de l'analyse de la pharmacocinétique de population chez les patients n'ont pas montré d'effets de l'âge, du poids ou du sexe sur la pharmacocinétique du momélotinib.

#### *Insuffisance hépatique*

L'ASC du momélotinib a augmenté respectivement de 8 % et de 97 % chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh classe B) et une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C) par rapport aux patients présentant une fonction hépatique normale (voir rubrique 4.2).

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

#### Carcinogénicité/mutagénicité

Le momélotinib n'était pas carcinogène chez les souris et les rats à des taux d'exposition allant jusqu'à 12 et 17 fois le niveau d'exposition clinique à la dose de 200 mg une fois par jour, sur la base de l'ASC combinée du momélotinib et du principal métabolite humain actif, M21 (produit de façon minime chez la souris, le rat et le lapin).

Le momélotinib n'était ni mutagène ni génotoxique d'après les résultats de tests *in vitro* et *in vivo* de mutations génétiques et d'aberrations chromosomiques.

#### Toxicité sur la reproduction

##### *Fertilité*

Dans des études de fertilité, le momélotinib a été administré par voie orale à des rats mâles et femelles.

Chez les mâles, le momélotinib a réduit la concentration et la motilité du sperme et a réduit le poids des testicules et des vésicules séminales à des doses de 25 mg/kg/jour et plus (expositions de 13 fois la dose recommandée de 200 mg par jour sur la base de l'ASC combinée du momélotinib et du M21), entraînant une réduction de la fertilité à 68 mg/kg/jour.

Les observations chez les femelles ont été les suivantes : une réduction de la fonction ovarienne à 68 mg/kg/jour et une diminution du nombre de grossesses, une augmentation des pertes avant et après l'implantation avec perte totale de la portée chez la plupart des animaux à 25 et 68 mg/kg/jour. Les expositions à la dose sans effet observé chez les rats mâles et femelles à 5 mg/kg/jour étaient environ 3 fois la dose recommandée de 200 mg par jour (sur la base de l'ASC combinée du momélotinib et du M21).

##### *Grossesse*

Dans les études de reproduction chez l'animal, l'administration par voie orale de momélotinib à des rats femelles gravides pendant la période d'organogenèse a provoqué une toxicité maternelle à la dose de 12 mg/kg/jour et a été associée au décès des embryons, à des malformations viscérales et à une diminution du poids fœtal ; des variations squelettiques ont été observées à 6 et 12 mg/kg/jour (environ 3,5 fois la dose recommandée de 200 mg par jour sur la base de l'ASC combinée du momélotinib et du M21). Aucun effet sur le développement n'a été observé à 2 mg/kg/jour à des expositions équivalentes à la dose recommandée de 200 mg (sur la base de l'ASC combinée du momélotinib et du M21).

Chez des lapins femelles gravides, l'administration par voie orale de momélotinib pendant la période d'organogenèse a provoqué une toxicité maternelle sévère et des signes de toxicité embryo-fœtale (diminution du poids fœtal, retard de l'ossification et avortement spontané) à 60 mg/kg/jour à une dose inférieure à l'exposition équivalente à la dose recommandée de 200 mg (sur la base de l'ASC combinée du momélotinib et du M21).

Dans une étude de développement pré- et post-natal par voie orale, des rats femelles ont reçu une administration orale de momélotinib de la gestation à la fin de la lactation. Des signes de toxicité

maternelle, d'embryolétalité et de diminution du poids de naissance ont été observés à 6 et 12 mg/kg/jour. La survie des petits a été significativement réduite à 12 mg/kg/jour de la naissance au 4ème jour d'allaitement à des expositions similaires ou inférieures à l'exposition à la dose recommandée (sur la base de l'ASC combinée du momélotinib et du M21) et a donc été considérée comme un effet direct du momélotinib par exposition via le lait maternel.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu du comprimé

Cellulose microcristalline  
Lactose monohydraté  
Glycolate d'amidon sodique (type A)  
Stéarate de magnésium  
Silice anhydre colloïdale  
Gallate de propyle

#### Pelliculage

Alcool polyvinylique  
Macrogols  
Dioxyde de titane (E171)  
Talc  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Oxyde de fer rouge (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver dans le flacon d'origine afin de le protéger de l'humidité. Ne pas retirer le dessiccant. Ne pas avaler le dessiccant. Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation de température.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Chaque carton contient un flacon blanc en polyéthylène haute densité (PEHD) équipé d'un bouchon en polypropylène avec sécurité enfant et d'un opercule en aluminium scellé par induction. Chaque flacon contient 30 comprimés pelliculés, un dessiccant en gel de silice et une bobine de polyester.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus

Dublin 24  
Irlande

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Omjjara 100 mg comprimés pelliculés  
EU/1/23/1782/001

Omjjara 150 mg comprimés pelliculés  
EU/1/23/1782/002

Omjjara 200 mg comprimés pelliculés  
EU/1/23/1782/003

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation:

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****EMBALLAGE EXTÉRIEUR 100 mg comprimés pelliculés****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Omjjara 100 mg comprimés pelliculés  
momélotinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient du dihydrochlorure de momélotinib monohydraté équivalent à 100 mg de momélotinib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose monohydraté. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver dans le flacon d'origine afin de le protéger de l'humidité. Ne pas retirer le dessiccant. Ne pas avaler le dessiccant.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**



**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/23/1782/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Omjjara 100 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ETIQUETTE DU FLACON 100 mg comprimés pelliculés**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Omjjara 100 mg comprimés pelliculés  
momélotinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient du dihydrochlorure de momélotinib monohydraté équivalent à 100 mg de momélotinib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose monohydraté. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver dans le flacon d'origine afin de le protéger de l'humidité. Ne pas retirer le dessiccant. Ne pas avaler le dessiccant.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/23/1782/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR 150 mg comprimés pelliculés**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Omjjara 150 mg comprimés pelliculés  
momélotinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient du dihydrochlorure de momélotinib monohydraté équivalent à 150 mg de momélotinib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose monohydraté. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver dans le flacon d'origine afin de le protéger de l'humidité. Ne pas retirer le dessiccant. Ne pas avaler le dessiccant.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/23/1782/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Omjjara 150 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ETIQUETTE DU FLACON 150 mg comprimés pelliculés**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Omjjara 150 mg comprimés pelliculés  
momélotinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient du dihydrochlorure de momélotinib monohydraté équivalent à 150 mg de momélotinib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose monohydraté. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver dans le flacon d'origine afin de le protéger de l'humidité. Ne pas retirer le dessiccant. Ne pas avaler le dessiccant.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/23/1782/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR 200 mg comprimés pelliculés**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Omjjara 200 mg comprimés pelliculés  
momélotinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient du dihydrochlorure de momélotinib monohydraté équivalent à 200 mg de momélotinib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose monohydraté. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés pélliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver dans le flacon d'origine afin de le protéger de l'humidité. Ne pas retirer le dessiccant. Ne pas avaler le dessiccant.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**



**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/23/1782/003

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Omjjara 200 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ETIQUETTE DU FLACON 200 mg comprimés pelliculés**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Omjjara 200 mg comprimés pelliculés  
momélotinib

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient du dihydrochlorure de momélotinib monohydraté équivalent à 200 mg de momélotinib.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose monohydraté. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés pelliculés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver dans le flacon d'origine afin de le protéger de l'humidité. Ne pas retirer le dessiccant. Ne pas avaler le dessiccant.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/23/1782/003

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

**Omjjara 100 mg comprimés pelliculés**  
**Omjjara 150 mg comprimés pelliculés**  
**Omjjara 200 mg comprimés pelliculés**  
momélotinib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Omjjara et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Omjjara
3. Comment prendre Omjjara
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Omjjara
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que Omjjara et dans quels cas est-il utilisé

Omjjara contient la substance active momélotinib. Le momélotinib est un type de médicament appelé *inhibiteurs de protéine kinase*.

Omjjara est utilisé pour traiter les patients adultes présentant une splénomégalie (rate anormalement grosse) ou les autres symptômes liés à la myélofibrose (une forme rare de cancer du sang) et ayant une anémie modérée à sévère.

Dans la myélofibrose, la moelle osseuse est remplacée par du tissu cicatriciel et est classée comme ceci :

- une myélofibrose primitive, qui survient chez des sujets qui n'ont pas eu d'antécédent de problèmes de moelle osseuse, ou ;
- une myélofibrose secondaire, qui survient chez les sujets atteints d'autres cancers du sang, entraînant une surproduction par leur organisme de globules rouges (myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez) ou de plaquettes sanguines, qui aident le sang à coaguler (myélofibrose secondaire à une thrombocytémie essentielle).

#### Mode d'action d'Omjjara

Une rate anormalement grosse est l'une des caractéristiques de la myélofibrose. La myélofibrose est un trouble de la moelle osseuse, dans lequel la moelle est remplacée par du tissu cicatriciel. La moelle anormale ne peut plus produire suffisamment de cellules sanguines normales et, par conséquent, la rate peut grossir. Omjjara bloque l'action de certaines protéines, appelées Janus Kinases (JAK1, JAK2) et du récepteur de l'activine A de type 1 (ACVR1), empêchant la surproduction de cytokines et réduisant l'inflammation. Ce faisant, Omjjara réduit la taille de la rate et soulage l'anémie et les symptômes tels

que la fièvre, les sueurs nocturnes, les douleurs osseuses et la perte de poids causées par la myélofibrose.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Omjjara

### Ne prenez jamais Omjjara

- si vous êtes allergique au momélotinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Si vous avez un doute, ne prenez pas Omjjara avant d'avoir vérifié auprès de votre médecin.
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

### Avertissements et précautions

#### Informez votre médecin

Adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre Omjjara ou au cours de votre traitement par Omjjara :

- si vous avez une **infection** ou si vous avez des infections fréquentes - les signes d'une infection peuvent inclure de la fièvre, des frissons, de la toux, des problèmes pour respirer, des diarrhées, des vomissements, des douleurs ou des sensations de brûlure lorsque vous urinez.
- si vous avez eu une hépatite B pendant une longue période (hépatite chronique), car l'hépatite B peut redevenir active.
- si vous présentez des saignements inhabituels ou des ecchymoses (bleus) inhabituelles sous la peau, des saignements plus longs que d'habitude après une prise de sang ou des saignements au niveau des gencives - cela peut être le signe d'un nombre bas de plaquettes dans le sang (composants qui aident le sang à coaguler), également appelé thrombopénie.
- si vous avez des **problèmes au niveau du foie**. Votre médecin peut être amené à vous prescrire une dose plus faible d'Omjjara.

Les problèmes suivants ont été observés avec un autre type de médicament similaire, utilisé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde : problèmes cardiaques, caillots sanguins et cancer. Adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant ou pendant le traitement :

- si vous êtes âgé de 65 ans et plus. Les patients âgés de 65 ans et plus peuvent présenter un risque accru de problèmes cardiaques, notamment de crise cardiaque et de certains types de cancer.
- si vous avez, ou avez eu, des problèmes cardiaques.
- si vous avez, ou avez eu, un cancer.
- si vous êtes fumeur ou si vous avez fumé dans le passé.
- si vous avez déjà eu des caillots sanguins dans les veines de vos jambes (thrombose veineuse profonde) ou de vos poumons (embolie pulmonaire) ou si vous avez un risque accru d'en développer, par exemple si :
  - vous avez récemment subi une intervention chirurgicale majeure.
  - vous utilisez des contraceptifs hormonaux ou un traitement hormonal substitutif.
  - vous ou un parent proche avez eu un diagnostic de trouble de la coagulation sanguine.

**Informez immédiatement votre médecin** si vous ressentez :

- un essoufflement soudain ou des difficultés à respirer.
- des douleurs thoraciques ou dans le haut du dos.
- un gonflement de la jambe ou du bras.
- une douleur ou une sensibilité au toucher dans la jambe.
- une rougeur ou décoloration de la jambe ou du bras.

Ceux-ci peuvent être des signes de caillots sanguins dans les veines.

- si vous remarquez de nouvelles excroissances sur la peau ou des changements des excroissances existantes. Votre médecin peut vous recommander de subir des examens cutanés réguliers pendant que vous prenez Omjjara.

Votre médecin discutera avec vous pour évaluer si Omjjara est approprié pour vous.

### Examens sanguins

Avant et pendant le traitement, votre médecin vous demandera de réaliser des examens sanguins pour vérifier votre taux de cellules sanguines dans le sang (globules rouges, globules blancs et plaquettes) et votre fonction hépatique. Votre médecin peut adapter la dose ou arrêter le traitement selon les résultats des examens sanguins.

### **Enfants et adolescents**

Omjjara ne doit pas être administré aux enfants de moins de 18 ans, car ce médicament n'a pas été étudié dans ce groupe d'âge.

### **Autres médicaments et Omjjara**

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela inclut les préparations à base de plantes et les médicaments sans prescription. Omjjara peut en effet affecter la façon dont certains médicaments agissent. De même, certains autres médicaments peuvent affecter la façon dont Omjjara agit.

Il est particulièrement important que vous mentionniez tout médicament contenant l'une des substances actives suivantes, car votre médecin peut avoir besoin d'adapter la dose d'Omjjara ou de l'autre médicament.

Les médicaments suivants peuvent augmenter le risque d'effets indésirables avec Omjjara :

- ciclosporine (utilisée pour prévenir le rejet de greffe)

Les médicaments suivants peuvent réduire l'efficacité d'Omjjara :

- carbamazépine (utilisée pour traiter l'épilepsie et contrôler les crises ou les convulsions)
- phénobarbital (utilisé pour traiter l'épilepsie et contrôler les crises ou les convulsions)
- phénytoïne (utilisée pour traiter l'épilepsie et contrôler les crises ou les convulsions)
- le millepertuis (*Hypericum perforatum*), un produit à base de plantes

Omjjara peut affecter d'autres médicaments :

- rosuvastatine (une statine utilisée pour réduire le cholestérol)
- sulfasalazine (utilisée pour traiter la polyarthrite rhumatoïde)
- metformine (utilisée pour réduire le taux de sucre dans le sang)
- théophylline (utilisée pour traiter les problèmes respiratoires)
- tizanadine (utilisée pour traiter les spasmes musculaires)
- cyclophosphamide (utilisé pour traiter le cancer)

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

**Ne prenez pas Omjjara pendant la grossesse.** Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, ne prenez pas ce médicament, car cela pourrait nuire à votre bébé. Parlez-en à votre médecin pour avoir des conseils.

Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de **contraception** hautement efficace pendant votre traitement par Omjjara et vous devez continuer à utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant **au moins une semaine** après votre dernière dose. Il n'est actuellement pas connu si Omjjara pourrait réduire l'efficacité des contraceptifs oraux, il est donc recommandé d'ajouter une méthode barrière pendant le traitement et pendant **au moins 1 semaine** après la prise de votre dernière dose d'Omjjara. Votre médecin peut vous demander d'effectuer un test de grossesse avant de commencer votre traitement pour confirmer que vous n'êtes pas enceinte.

Si vous êtes enceinte pendant que vous prenez Omjjara, **contactez immédiatement votre médecin.**

**Omjjara ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.** Le passage dans le lait maternel n'est pas connu. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu.

**Informez votre médecin** si vous allaitez avant de prendre ce médicament.

L'effet d'Omjjara sur la fertilité humaine masculine ou féminine n'est pas connu. Omjjara a eu des effets sur la fertilité des animaux. Si vous ou votre partenaire envisagez d'avoir un bébé, demandez conseil à votre médecin avant ou pendant la prise de ce médicament.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Omjjara peut avoir des effets indésirables qui affectent votre capacité à conduire. Si vous ressentez des sensations vertigineuses ou si votre vision est floue, ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines tant que ces effets indésirables n'ont pas disparu.

### **Omjjara contient du lactose et du sodium**

Omjjara contient du lactose (sucre dans le lait). Si votre médecin vous a informé(e) que vous aviez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **3. Comment prendre Omjjara**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

### **Posologie**

**La dose initiale recommandée** d'Omjjara est de 200 mg, par voie orale, une fois par jour.

Votre médecin peut recommander une posologie plus faible si vous avez des problèmes au foie. Si vous présentez certains effets indésirables (tels que des saignements anormaux ou des ecchymoses (bleus) inhabituelles, des diarrhées ou des nausées) pendant votre traitement par Omjjara, votre médecin peut recommander de diminuer la dose, ou d'interrompre ou d'arrêter votre traitement (voir rubrique 4).

### **Comment le prendre**

Prenez Omjjara tous les jours à la même heure, pendant ou en dehors des repas.

### **Combien de temps faut-il le prendre**

Continuez de prendre Omjjara aussi longtemps que votre médecin vous l'indique. Il s'agit d'un traitement à long terme.

Votre médecin surveillera régulièrement votre état de santé pour s'assurer que le traitement entraîne l'effet souhaité.

Si vous avez des questions sur la durée du traitement par Omjjara, adressez-vous à votre médecin.

### **Si vous avez pris plus d'Omjjara que vous n'auriez dû**

Si vous prenez accidentellement plus d'Omjjara que votre médecin vous l'a prescrit, **contactez votre médecin** immédiatement.

### **Si vous oubliez de prendre Omjjara**

Prenez la prochaine dose à l'heure habituelle le lendemain. Ne prenez pas de double dose pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

### **Si vous arrêtez de prendre Omjjara**

N'arrêtez pas de prendre Omjjara sauf si vous en avez convenu avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.



#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère** si vous présentez des effets indésirables qui vous inquiètent.

##### Effets indésirables graves

Certains effets indésirables peuvent être graves. Demandez un avis médical immédiatement avant de prendre la prochaine dose prévue si vous présentez les effets indésirables graves suivants :

##### Effets indésirables très fréquents

Pouvant affecter **plus de 1 personne sur 10** :

- infections - les signes ou symptômes peuvent inclure de la fièvre, des frissons, de la toux, des problèmes respiratoires, de la diarrhée, des vomissements, des douleurs ou une sensation de brûlure en urinant
- taux bas de plaquettes dans le sang (*thrombopénie*) qui peut entraîner des bleus (ecchymoses) ou des saignements plus longs que d'habitude si vous vous blessez

##### Autres effets indésirables

Les autres effets indésirables éventuels incluent les effets suivants listés ci-dessous :

##### Effets indésirables très fréquents

Pouvant affecter **plus de 1 personne sur 10** :

- sensations vertigineuses
- maux de tête
- toux
- diarrhée
- envie de vomir (*nausées*)
- douleurs à l'estomac (*douleur abdominale*)
- sensation de faiblesse (*asthénie*)
- fatigue

##### Effets indésirables fréquents

Pouvant affecter **jusqu'à 1 personne sur 10** :

- taux bas d'un type de globules blancs (*neutropénie*) qui peut augmenter votre risque d'infection
- carence en vitamine B1 (*thiamine*) qui peut entraîner une perte d'appétit, un manque d'énergie, une irritabilité
- engourdissement, picotement ou faiblesse des bras, des mains, des jambes ou des pieds (*neuropathie périphérique*)

- sensation anormale de fourmillement (*paresthésie*)
- évanouissement (*syncope*)
- sensation de « tête qui tourne » (*vertige*)
- vision floue
- rougeur soudaine du visage, du cou ou de la partie supérieure de la poitrine (*bouffées vasomotrices, "flushing"*)
- saignement localisé sous la peau (*hématome*)
- pression sanguine basse qui peut provoquer des étourdissements lorsque vous vous levez (*hypotension*)
- constipation
- vomissements
- douleurs articulaires (*arthralgie*)
- douleur dans les membres, les mains ou les pieds
- fièvre (*pyrexie*)
- changements dans les résultats des tests sanguins (*augmentation de l'alanine aminotransférase et de l'aspartate aminotransférase*). Ces changements peuvent être des signes de problèmes hépatiques.
- ecchymoses (*contusion*)

**Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère** si un quelconque effet indésirable mentionné devient **sévère ou gênant**, ou si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### **5. Comment conserver Omjjara**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver dans le flacon d'origine afin de le protéger de l'humidité. Ne pas retirer le dessiccant. Ne pas avaler le dessiccant. Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de stockage.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

### **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

#### **Ce que contient Omjjara**

La substance active est le momélotinib.

- Chaque comprimé pelliculé de 100 mg contient du dichlorhydrate de momélotinib monohydraté équivalent à 100 mg de momélotinib.
- Chaque comprimé pelliculé de 150 mg contient du dichlorhydrate de momélotinib monohydraté équivalent à 150 mg de momélotinib.
- Chaque comprimé pelliculé de 200 mg contient du dichlorhydrate de momélotinib monohydraté équivalent à 200 mg de momélotinib.
- Les autres excipients sont :  
Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, lactose monohydraté, glycolate d'amidon sodique (type A), stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre et gallate de propyle.  
Pelliculage : Opadry II brun contenant de l'alcool polyvinylique, des macrogols, du dioxyde de titane (E171), du talc, de l'oxyde de fer jaune (E172) et de l'oxyde de fer rouge (E172).

Voir la rubrique 2 Omjjara contient du lactose et du sodium.

### **Comment se présente Omjjara et contenu de l'emballage extérieur**

Omjjara 100 mg comprimés pelliculés sont des comprimés marrons de forme ronde, gravé avec un « M » souligné sur une face et « 100 » sur l'autre.

Omjjara 150 mg comprimés pelliculés sont des comprimés marrons de forme triangulaire, gravé avec un « M » souligné sur une face et « 150 » sur l'autre.

Omjjara 200 mg comprimés pelliculés sont des comprimés marrons de forme oblongue, gravé avec un « M » souligné sur une face et « 200 » sur l'autre.

Les comprimés pelliculés Omjjara sont fournis dans un flacon blanc équipé d'un opercule et d'un bouchon en polypropylène avec sécurité enfant. Chaque flacon contient 30 comprimés, un dessiccant en gel de silice, une bobine de polyester et est conditionné dans un emballage en carton.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

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

### **Fabricant**

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **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**

#### **Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Тел.: + 359 80018205

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**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

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

**Magyarország**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel.: + 36 80088309

**Malta**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Tel: + 356 80065004

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)33 2081100

**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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Τηλ: + 357 80070017

**Sverige**

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

**Latvija**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 371 80205045

**United Kingdom (Northern Ireland)**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
+44(0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.