

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Omjjara 100 mg potahované tablety
Omjjara 150 mg potahované tablety
Omjjara 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Omjjara 100 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje monohydrát momelotinib-dihydrochloridu odpovídající 100 mg momelotinibu.

Pomocná látka se známým účinkem

50,8 mg monohydrátu laktózy v jedné tabletě.

Omjjara 150 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje monohydrát momelotinib-dihydrochloridu odpovídající 150 mg momelotinibu.

Pomocná látka se známým účinkem

76,1 mg monohydrátu laktózy v jedné tabletě.

Omjjara 200 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje monohydrát momelotinib-dihydrochloridu odpovídající 200 mg momelotinibu.

Pomocná látka se známým účinkem

101,5 mg monohydrátu laktózy v jedné tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Omjjara 100 mg potahované tablety

Hnědé kulaté tablety o průměru přibližně 8,7 mm, na jedné straně s vyraženým podtrženým „M“, na druhé straně s vyraženým „100“.

Omjjara 150 mg potahované tablety

Hnědé trojúhelníkové tablety o velikosti přibližně 10,5 × 10,9 mm, na jedné straně s vyraženým podtrženým „M“, na druhé straně s vyraženým „150“.

Omjjara 200 mg potahované tablety

Hnědé tablety ve tvaru tobolky o velikosti přibližně $7,3 \times 15,4$ mm, na jedné straně s vyraženým podtrženým „M“, na druhé straně s vyraženým „200“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Omjjara je indikován k léčbě splenomegalie nebo příznaků souvisejících s onemocněním u dospělých pacientů se středně závažnou až závažnou anémií, kteří mají primární myelofibrózu, myelofibrózu po polycythaemia vera nebo myelofibrózu po esenciální trombocytémii, a kteří dosud nebyli léčeni inhibitory Janusových kináz (JAK) nebo byli léčeni ruxolitinibem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena a sledována lékaři, kteří mají zkušenosti s používáním protinádorových léčivých přípravků.

Dávkování

Přípravek Omjjara nemá být podáván v kombinaci s jinými inhibitory JAK.

Doporučená dávka je 200 mg jednou denně.

Před zahájením léčby, pravidelně během léčby a podle klinické indikace je třeba vyšetřit celkový krevní obraz a provést jaterní testy (viz bod 4.4).

Úprava dávkování

V případě hematologických a nehematologických toxicit (tabulka 1) je třeba zvážit úpravu dávkování.

Tabulka 1: Úprava dávky při výskytu nežádoucích účinků

Hematologické toxicity		
Trombocytopenie		Úprava dávkování^a
Výchozí počet trombocytů	Počet trombocytů	
$\geq 100 \times 10^9/l$	$20 \times 10^9/l$ až $< 50 \times 10^9/l$	Snižte denní dávku o 50 mg z poslední podané dávky
	$< 20 \times 10^9/l$	Přerušte léčbu, dokud se trombocyty neobnoví na $50 \times 10^9/l$ Léčbu přípravkem Omjjara znovu zahajte s denní dávkou o 50 mg nižší, než byla poslední podaná dávka ^b
$\geq 50 \times 10^9/l$ až $< 100 \times 10^9/l$	$< 20 \times 10^9/l$	Přerušte léčbu, dokud se trombocyty neobnoví na $50 \times 10^9/l$ Léčbu přípravkem Omjjara znovu zahajte s denní dávkou o 50 mg nižší, než byla poslední podaná dávka ^b
$< 50 \times 10^9/l$	$< 20 \times 10^9/l$	Přerušte léčbu, dokud se trombocyty nevrátí na výchozí hodnoty Léčbu přípravkem Omjjara znovu zahajte s denní dávkou o 50 mg nižší, než byla poslední podaná dávka ^b
Neutropenie		Úprava dávkování^a
ANC $< 0,5 \times 10^9/l$		Přerušte léčbu až do ANC $\geq 0,75 \times 10^9/l$ Léčbu přípravkem Omjjara znovu zahajte s denní dávkou o 50 mg nižší, než byla poslední podaná dávka ^b
Nehematologické toxicity		
Hepatotoxicita (pokud nejsou jiné zjevné příčiny)		Úprava dávkování^a
ALT a/nebo AST $> 5 \times \text{ULN}$ (nebo $> 5 \times$ výchozí hodnoty, pokud je výchozí hodnota abnormální) a/nebo celkový bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$ (nebo $> 2 \times$ výchozí hodnoty, pokud je výchozí hodnota abnormální)		Přerušte léčbu, dokud AST a ALT $\leq 2 \times \text{ULN}$ nebo výchozí hodnoty a celkový bilirubin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ nebo výchozí hodnoty Léčbu přípravkem Omjjara znovu zahajte s denní dávkou o 50 mg nižší, než byla poslední podaná dávka ^b Pokud se znovu objeví zvýšení ALT nebo AST $> 5 \times \text{ULN}$, léčbu přípravkem Omjjara trvale ukončete
Jiné nehematologické		Úprava dávkování^a
Stupeň 3 nebo vyšší ^c Stupeň 2 nebo vyšší ^c u krvácení		Léčbu přerušte, dokud toxicita neklesne na stupeň 1 nebo nižší (nebo výchozí hodnoty) Léčbu přípravkem Omjjara znovu zahajte s denní dávkou o 50 mg nižší, než byla poslední podaná dávka ^b

ANC = absolutní počet neutrofilů; ALT = alaninaminotransferáza; AST = aspartátaminotransferáza; ULN = horní hranice normálních hodnot.

^a Léčbu znovu zahajte nebo zvyšujte až na počáteční dávkování, bude-li to klinicky vhodné.

^b Léčbu můžete znovu zahájit dávkou 100 mg, pokud byla dříve podávána dávka 100 mg.

^c Definice stupňů dle terminologických kritérií pro nežádoucí účinky Národního ústavu pro výzkum rakoviny v USA (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*; CTCAE).

U pacientů, kteří nejsou schopni tolerovat léčbu přípravkem Omjjara v dávce 100 mg jednou denně, je nutno léčbu ukončit.

Délka používání

Léčba může pokračovat tak dlouho, dokud poměr přínosů a rizik zůstává pro pacienty pozitivní, dle hodnocení ošetřujícího lékaře.

Vynechaná dávka

Pokud dojde k vynechání dávky přípravku Omjjara, další plánovanou dávku je třeba užít následující den. Nemají se užívat dvě dávky současně, aby se nahradila vynechaná dávka.

Zvláštní populace

Starší populace

U pacientů ve věku 65 let a starších není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu >15 ml/min) není nutná úprava dávkování.

Podávání přípravku Omjjara nebylo studováno u pacientů s onemocněním ledvin v terminálním stadiu.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není doporučena úprava dávkování (viz bod 4.4). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh) je doporučena počáteční dávka přípravku Omjjara 150 mg jednou denně (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Omjjara u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Omjjara je určen pouze k perorálnímu podání a může se užívat s jídlem nebo nalačno (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Infekce

U pacientů léčených přípravkem Omjjara se vyskytly infekce zahrnující závažné i smrtelné bakteriální a virové infekce (včetně infekce covid-19) (viz bod 4.8). Léčba přípravkem Omjjara nemá být zahájena u pacientů s aktivními infekcemi. Lékaři musí u pacientů užívajících přípravek Omjjara pečlivě sledovat známky a příznaky infekce (mimo jiné horečku, kašel, průjem, zvracení, nauzeu a bolest při močení) a ihned zahájit vhodnou léčbu.

Reaktivace hepatitidy B

U pacientů s chronickou hepatitidou B (HBV), kteří užívali inhibitory JAK včetně přípravku Omjjara, bylo hlášeno zvýšení virové nálože hepatitidy B (titr HBV DNA) s nebo bez souvisejícího zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST). Účinek přípravku Omjjara na replikaci viru u pacientů s chronickou infekcí hepatitidy B není znám. Pacienti s chronickou

hepatitidou B, kteří dostávají přípravek Omjjara, mají být léčeni a sledováni v souladu s klinickými pokyny pro hepatitidu B.

Trombocytopenie a neutropenie

U pacientů léčených přípravkem Omjjara byl pozorován nový nástup závažné trombocytopenie (stupně ≥ 3) a neutropenie (viz bod 4.8). Před zahájením léčby přípravkem Omjjara, pravidelně během léčby a podle klinické indikace je třeba vyšetřit celkový krevní obraz včetně počtu trombocytů. Může být nutné podávání přípravku přerušit nebo snížit jeho dávkování (viz bod 4.2).

Kontrola funkce jater

Jaterní testy mají být provedeny před zahájením léčby přípravkem Omjjara, pravidelně během léčby a podle klinické indikace. Pokud existuje podezření na zvýšení ALT, AST nebo bilirubinu v souvislosti s léčbou, může být nutné podávání přípravku přerušit nebo snížit jeho dávkování (viz bod 4.2).

Závažné kardiovaskulární nežádoucí příhody (MACE)

Ve velké randomizované studii tofacitinibu (další inhibitor JAK) s aktivní kontrolou byla u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších, kteří měli alespoň jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, u tofacitinibu ve srovnání s inhibitory faktoru nádorové nekrózy (TNF) pozorována vyšší míra výskytu MACE definovaných jako kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu (MI) a nefatální cévní mozková příhoda.

U pacientů užívajících přípravek Omjjara byly hlášeny případy výskytu MACE, nebyla však u nich stanovena příčinná souvislost. Před zahájením nebo pokračováním léčby přípravkem Omjjara je třeba zvážit přínosy a rizika pro daného pacienta, a to zejména u pacientů ve věku 65 let a starších, u pacientů, kteří v současnosti jsou nebo v minulosti byli dlouholetými kuřáky, a u pacientů s anamnézou aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění či jiných kardiovaskulárních rizikových faktorů.

Trombóza

Ve velké randomizované studii s tofacitinibem (další inhibitor JAK) s aktivní kontrolou byla u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších, kteří měli alespoň jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, u tofacitinibu ve srovnání s inhibitory TNF v závislosti na dávce pozorována vyšší míra výskytu žilních tromboembolických příhod (VTE) včetně hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE).

U pacientů užívajících přípravek Omjjara byly hlášeny případy výskytu DVT a PE. Nebyla však u nich stanovena příčinná souvislost. U pacientů s myelofibrózou léčených přípravkem Omjjara byl v klinických studiích výskyt tromboembolických příhod podobný u pacientů léčených přípravkem Omjjara jako u kontrolní skupiny. Před zahájením nebo pokračováním léčby přípravkem Omjjara je třeba zvážit přínosy a rizika pro daného pacienta, a to zejména u pacientů s kardiovaskulárními rizikovými faktory (viz také bod 4.4 Závažné kardiovaskulární nežádoucí příhody [MACE]).

Pacienti s příznaky trombózy mají být neodkladně vyšetřeni a vhodně léčeni.

Další primární malignity

Ve velké randomizované studii s tofacitinibem (další inhibitor JAK) s aktivní kontrolou byla u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších, kteří měli alespoň jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, u tofacitinibu ve srovnání s inhibitory TNF pozorována vyšší míra výskytu malignit, zejména karcinomu plic, lymfomu a nemelanomového kožního karcinomu (NMSC).

U pacientů užívajících inhibitory JAK, včetně přípravku Omjjara, byly hlášeny případy výskytu

lymfomu a jiných malignit. Nebyla však u nich stanovena příčinná souvislost.

Interakce

Vzhledem k potenciálu přípravku Omjjara zvyšovat plazmatické koncentrace některých léčivých přípravků (např. senzitivních substrátů proteinu rezistence rakoviny prsu [BCRP; *breast cancer resistance protein*], jako je rosuvastatin a sulfasalazin), je třeba pacientky sledovat s ohledem na nežádoucí účinky při současném podávání (viz bod 4.5).

Současné podávání silných induktorů cytochromu P450 (CYP) 3A4 může vést ke snížení expozice přípravku Omjjara a následně k riziku snížené účinnosti. Proto se doporučuje další sledování klinických známek a příznaků myelofibrózy při současném podávání přípravku Omjjara a silných induktorů CYP3A4 (včetně, ale nikoli pouze: karbamazepinu, fenobarbitalu, fenytoinu a třezalky tečkované [*Hypericum perforatum*]) (viz bod 4.5).

Ženy v reprodukčním věku

Vzhledem k nejistotě, zda přípravek Omjjara může snižovat účinnost hormonální antikoncepce, mají ženy užívající systémově působící hormonální antikoncepci během léčby a nejméně 1 týden po poslední dávce přípravku Omjjara přidat bariérovou metodu antikoncepce (viz body 4.5 a 4.6).

Pomocné látky se známým účinkem

Přípravek Omjjara obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv jiných léčivých přípravků na momelotinib

Momelotinib je metabolizován několika enzymy cytochromu P (včetně CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, a CYP1A2) a aldehydoxidázou, přičemž CYP3A4 má největší příspěvek.

Silné induktory CYP3A4

Opakované dávky rifampicinu (600 mg denně po dobu 7 dnů) snížily $C_{\max}$ momelotinibu o 29,4 % a $AUC_{\inf}$ momelotinibu o 46,1 % ve srovnání s momelotinibem (200 mg v jedné dávce) plus jednou dávkou rifampicinu (600 mg), aby se zachytil indukční účinek rifampicinu. Současné podávání silných induktorů CYP3A4 může vést ke snížení expozice momelotinibu a následně k riziku nižší účinnosti. Proto se doporučuje další sledování klinických známek a příznaků myelofibrózy při současném podávání momelotinibu a silných induktorů CYP3A4 (včetně, ale nikoli pouze: karbamazepinu, fenobarbitalu, fenytoinu a třezalky tečkované [*Hypericum perforatum*]).

Opakované dávky rifampicinu (600 mg denně po dobu 7 dnů) nezměnily $C_{\max}$ momelotinibu a snížily AUC momelotinibu o 15,3 % ve srovnání se samotným momelotinibem (200 mg v jedné dávce), přičemž zachytily kombinovaný účinek indukce CYP3A4 a inhibice peptidů transportujících organické anionty (OATP)1B1 a OATP1B3. Momelotinib může být podáván současně s rifampicinem bez úpravy dávky.

Transportéry

Momelotinib je substrátem transportérů OATP1B1 a OATP1B3. Současné podávání s jednou dávkou

rifampicinu zachycující inhibiční účinek na OATP1B1/1B3, středně výrazně zvýšilo expozici momelotinibu ($C_{\max}$ o 40,4 % a AUC_{inf} o 57,1 %). Proto se doporučuje opatrnost a sledování nežádoucích účinků při současném užívání inhibitorů OATP1B1/1B3, včetně cyklosporinu.

Účinky momelotinibu na jiné léčivé přípravky

Transportéry

Momelotinib je inhibitor BCRP. Současné podání jedné dávky rosuvastatinu v dávce 10 mg (substrát BCRP) s opakovanými dávkami momelotinibu (200 mg jednou denně) zvýšilo $C_{\max}$ rosuvastatinu 3,2násobně a AUC 2,7násobně, což může zvýšit riziko nežádoucích účinků rosuvastatinu. $T_{\max}$ a $t_{1/2}$ rosuvastatinu zůstaly nezměněny. Momelotinib může zvýšit expozici jiným citlivým substrátům BCRP, včetně sulfasalazinu.

Momelotinib může inhibovat P-gp (P-glykoprotein) ve střevě a zvyšovat expozici substrátům P-gp. Proto se při podávání momelotinibu s substráty P-gp s úzkým terapeutickým indexem doporučuje opatrnost.

Momelotinib může inhibovat transportér organických kationtů 1 (OCT1). Aktivní metabolit momelotinibu, M21, může inhibovat transportér multilékové a toxinové extruze 1 (MATE1). Momelotinib a M21 nebyly hodnoceny z hlediska inhibice MATE2-K. Proto se při podávání momelotinibu s citlivými substráty OCT1, MATE1 a MATE2-K (např. metformin) doporučuje opatrnost.

Substráty CYP450

Momelotinib může indukovat CYP1A2 a CYP2B6 a může inhibovat CYP2B6. Proto je třeba současně s momelotinibem podávat substráty s úzkým terapeutickým indexem nebo citlivé substráty CYP1A2 (např. theofylin, tizanidin) nebo CYP2B6 (např. cyklofosfamid) s opatrností.

Hormonální antikoncepce

Opakované dávky momelotinibu neměly žádný vliv na expozici midazolamu, citlivého substrátu CYP3A. Nelze však zcela vyloučit riziko indukce jiných enzymů regulovaných pregnanovým X receptorem (PXR) kromě CYP3A4 a účinnost současného podávání systémově působící hormonální antikoncepce může být snížena (viz body 4.4 a 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy v reprodukčním věku / antikoncepce

Ženy v reprodukčním věku mají být poučeny, aby se během léčby přípravkem Omjjara vyvarovaly otěhotnění. V současné době není známo, zda přípravek Omjjara může snižovat účinnost systémově působící hormonální antikoncepce, proto mají ženy užívající systémově působící hormonální antikoncepci během léčby a nejméně 1 týden po poslední dávce přípravku Omjjara přidat bariérovou metodu antikoncepce (viz body 4.4 a 4.5).

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o podávání momelotinibu těhotným ženám. Studie na zvířatech prokázaly embryofetální toxicitu při expozici nižší, než jaká je expozice u člověka při doporučené dávce (viz bod 5.3). Na základě mechanismu účinku může přípravek Omjjara způsobit poškození plodu. Bylo prokázáno, že přípravek Omjjara jako inhibitor JAK způsobuje při klinicky relevantních expozicích embryofetální mortalitu a teratogenitu u březích potkanů a králíků. Přípravek Omjjara je během těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3). Pokud pacientka léčivý přípravek Omjjara užívá během těhotenství nebo během jeho užívání otěhotní, musí přerušit léčbu

a je třeba ji upozornit na potenciální riziko pro plod.

Kojení

Není známo, zda jsou momelotinib/metabolity vylučovány do lidského mateřského mléka. Momelotinib byl po nakojení od léčených samic přítomen u mláďat potkanů, přičemž měl na potomky nežádoucí účinky (viz bod 5.3). Nelze vyloučit riziko pro kojené dítě. Přípravek Omjjara je v období kojení kontraindikován (viz bod 4.3).

Fertilita

Nejsou dostupné údaje o vlivu momelotinibu na mužskou nebo ženskou fertilitu. Ve studiích na zvířatech momelotinib snížil reprodukční schopnost samců a samic potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Omjjara může mít malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Může se objevit závrať nebo rozmazané vidění. Pacienti, u nichž se po užití přípravku Omjjara objeví závrať nebo rozmazané vidění, musí při řízení nebo obsluhování strojů postupovat s opatrností (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku Omjjara, hodnocená ve třech randomizovaných multicentrických studiích s aktivní kontrolou u dospělých s myelofibrózou (MOMENTUM, SIMPLIFY-1 a SIMPLIFY-2), je uvedena níže (tabulka 2). Mezi pacienty léčenými přípravkem Omjjara v denní dávce 200 mg v randomizovaném období léčby v klinických studiích (n = 448) byly nejčastějšími nežádoucími účinky průjem (23 %), trombocytopenie (21 %), nauzea (17 %), bolest hlavy (13 %), závrať (13 %), únava (12 %), astenie (11 %), bolest břicha (11 %) a kašel (10 %).

Nejčastějším závažným nežádoucím účinkem ($\geq$ stupeň 3) byla trombocytopenie (12 %). Nejčastějším nežádoucím účinkem vedoucím k ukončení léčby přípravkem Omjjara byla trombocytopenie (2,5 %). Nejčastějším nežádoucím účinkem vyžadujícím snížení dávky a/nebo přerušení léčby byla trombocytopenie (7 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly zjištěny u 448 pacientů užívajících přípravek Omjjara v průběhu klinických studií s mediánem doby trvání 24 týdnů (viz bod 5.1). Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů (SOC) dle MedDRA a podle četnosti výskytu. V každé skupině rozdělené dle četnosti výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Četnosti výskytu jsou definovány takto:

Velmi časté: $\geq 1/10$

Časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$

Méně časté: $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$

Vzácné: $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$

Není známo: z dostupných údajů nelze určit

Tabulka 2: Přehled nežádoucích účinků hlášených ve studiích fáze 3 u dospělých s myelofibrózou

Třída orgánových systémů (SOC)	Nežádoucí účinek	Četnost výskytu
Infekce a infestace	Infekce močových cest, infekce horních cest dýchacích, pneumonie, nazofaryngitida, covid-19, cystitida, bronchitida, orální herpes, sinusitida, herpes zoster, celulitida, infekce dýchacích cest, sepse, infekce dolních cest dýchacích, orální kandidóza, kožní infekce, gastroenteritida	Časté
	pneumonie způsobená covidem-19	Méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie ^a	Velmi časté
	Neutropenie ^b	Časté
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita ^c	Není známo
Poruchy metabolismu a výživy	Nedostatek vitamínu B1	Časté
Poruchy nervového systému	Závrať, bolest hlavy	Velmi časté
	Synkopa, periferní neuropatie ^d , parestezie	Časté
Poruchy oka	Rozmazané vidění	Časté
Poruchy ucha a labyrintu	Vertigo	Časté
Cévní poruchy	Hypotenze, hematom, zrudnutí	Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel	Velmi časté
Gastrointestinální poruchy	Průjem, bolest břicha, nauzea	Velmi časté
	Zvracení, zácpa	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka ^e	Časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie, bolest v končetině	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie, únava	Velmi časté
	Pyrexie	Časté
Vyšetření	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy (ALT), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST)	Časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Pohmožděniny	Časté

^a Trombocytopenie zahrnuje snížení počtu trombocytů.

^b Neutropenie zahrnuje snížení počtu neutrofilů.

^c Nežádoucí účinek odvozený ze zkušeností po uvedení přípravku na trh.

^d Periferní neuropatie zahrnuje periferní senzickou neuropatii, periferní motorickou neuropatii, periferní neuropatii, periferní senzomotorickou neuropatii, neuralgii a polyneuropatii.

^e Vyrážka zahrnuje makulopapulózní vyrážku, erytematózní vyrážku, polékový kožní výsev, folikulární vyrážku, makulózní vyrážku a pustulózní vyrážku.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

Ve třech randomizovaných klinických studiích byly nejčastějšími infekcemi infekce močových cest (6 %), infekce horních cest dýchacích (4,9 %), pneumonie (3,6 %), nazofaryngitida (2,9 %), covid-19 (2,7 %), cystitida (2,7 %), bronchitida (2,5 %) a orální herpes (2,5 %). Většina infekcí byla mírná nebo středně závažná, nejčastějšími hlášenými závažnými infekcemi (≥ stupně 3) byly pneumonie, sepse, infekce močových cest, celulitida, pneumonie způsobená covidem-19, covid-19, herpes zoster,

cystitida a kožní infekce. Podíl pacientů, kteří ukončili léčbu z důvodu infekce, byl 2 % (9/448). Fatální infekce byly hlášeny u 2,2 % (10/448) pacientů (nejčastěji hlášené byly covid-19 a pneumonie způsobená covidem-19).

Trombocytopenie

Ve třech randomizovaných klinických studiích se u 21 % (94/448) pacientů léčených přípravkem Omjjara vyskytla trombocytopenie; u 12 % (54/448) pacientů léčených přípravkem Omjjara se vyskytla závažná trombocytopenie ($\geq$ stupeň 3). Podíl pacientů, kteří ukončili léčbu z důvodu trombocytopenie, byl 2,5 % (11/448).

Periferní neuropatie

Ve třech randomizovaných klinických studiích se u 8,7 % (39/448) pacientů léčených přípravkem Omjjara vyskytla periferní neuropatie. Většina případů byla mírná nebo středně závažná, jeden z 39 případů byl závažný ($\geq$ stupeň 3). Podíl pacientů, kteří ukončili léčbu z důvodu periferní neuropatie, byl 0,7 % (3/448).

Zvýšená ALT/AST

Ve třech randomizovaných klinických studiích se vyskytlo nové nebo zhoršující se zvýšení ALT a AST (všechny stupně) u 20 % (88/448) resp. 20 % (90/448) pacientů léčených přípravkem Omjjara; zvýšení aminotransferáz stupně 3 a 4 se vyskytlo u 1,1 % (5/448) resp. 0,2 % (1/448) pacientů. Reverzibilní poškození jater vyvolané lékem bylo hlášeno u pacientů s myelofibrózou léčených přípravkem Omjjara v klinických studiích.

Vyrážka

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy vyrážky (včetně multiformního erytému a případu toxické epidermální nekrolýzy [TEN]) vyžadující hospitalizaci.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě podezření na předávkování je třeba sledovat, zda pacient nevykazuje známky nebo příznaky vzniku nežádoucích reakcí nebo účinků, a okamžitě přijmout vhodná opatření standardní péče. Další léčba se doporučuje podle klinické indikace. Neočekává se, že by hemodialýza zvyšovala eliminaci momelotinibu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkináz. ATC kód: L01EJ04

Mechanismus účinku

Momelotinib a jeho hlavní lidský cirkulující metabolit (M21) jsou inhibitory divokého typu Janusovy kinázy 1 a 2 (JAK1/JAK2) a mutačně aktivované JAK2^{V617F}, které se podílejí na signalizaci řady cytokinů a růstových faktorů důležitých pro krvetvorbu a imunitní funkce. JAK1

a JAK2 rekrutují a aktivují proteiny STAT (*signal transducer and activator of transcription*), které řídí transkripci genů ovlivňujících zánět, krvetvorbu a imunitní regulaci. Myelofibróza je myeloproliferativní nádorové onemocnění související s konstitutivní aktivací a dysregulací signalizace JAK, která přispívá ke zvýšené zánětlivé reakci a hyperaktivaci receptoru aktivinu A typu 1 (ACVR1), známého také jako aktivinová receptor-like kináza 2 (ALK-2). Kromě toho jsou momelotinib a M21 přímými inhibitory ACVR1, který dále reguluje expresi hepcidinu v játrech, což vede ke zvýšené dostupnosti železa a produkci červených krvinek. Momelotinib a M21 potenciálně inhibují další kinázy, jako jsou další členové rodiny JAK, inhibitor κ B kinázy (IKK), kináza 1 asociovaná s receptorem interleukinu-1 (IRAK1) a další.

Farmakodynamické účinky

Momelotinib inhibuje cytokiny indukovanou fosforylaci STAT3 v plné krvi pacientů s myelofibrózou a inhibuje hepcidin. K maximální inhibici fosforylace STAT3 došlo za 2 hodiny po podání momelotinibu, přičemž inhibice přetrvávala nejméně 6 hodin. Během 24týdenní studie bylo u pacientů s myelofibrózou pozorováno po podání momelotinibu akutní a trvalé snížení cirkulujícího hepcidinu spojené se zvýšenými hladinami železa a hemoglobinu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost momelotinibu při léčbě pacientů s myelofibrózou byla hodnocena ve dvou randomizovaných studiích fáze 3, MOMENTUM a SIMPLIFY-1.

Pacienti s myelofibrózou, kteří byli léčeni ruxolitinem

MOMENTUM byla dvojitě zaslepená studie fáze 3 s aktivní kontrolou, s randomizací v poměru 2:1, která zahrnovala 195 symptomatických a anemických pacientů s myelofibrózou, kteří byli předtím léčeni inhibitory JAK. Všichni pacienti dostávali ruxolitinem a 4,6 % pacientů dostávalo také fedratinib; předchozí léčba inhibitory JAK trvala ≥ 90 dní nebo ≥ 28 dní, pokud byla léčba přerušena z důvodu potřeby transfuze červených krvinek nebo z důvodu trombocytopenie, anémie nebo hematomu stupně 3 nebo 4. Pacienti byli léčeni přípravkem Omjjara 200 mg jednou denně nebo danazolem 300 mg dvakrát denně po dobu 24 týdnů, poté následovala nezaslepená léčba přípravkem Omjjara. Dvěma primárními cílovými parametry účinnosti byly procento pacientů se snížením celkového skóre symptomů (TSS; *total symptom score*) o 50 % nebo více od výchozí hodnoty do 24. týdne (měřeno pomocí formuláře pro hodnocení symptomů myelofibrózy [MFSAF; *Myelofibrosis Symptom Assessment Form*] v4.0) a procento pacientů, kteří byli ve 24. týdnu nezávislí na transfuzích (TI; *transfusion independent*) (definované jako absence transfuzí a všechny hodnoty hemoglobinu ≥ 8 g/dl během 12 týdnů před 24. týdnem). Klíčovým sekundárním cílovým parametrem bylo procento subjektů se zmenšením objemu sleziny o ≥ 35 % ve 24. týdnu oproti výchozí hodnotě.

Podle kritérií způsobilosti byli pacienti symptomatictí s hodnotou MFSAF TSS ≥ 10 bodů při screeningu (průměrný MFSAF TSS 27 při výchozím měření) a anemičtí s hodnotami hemoglobinu (Hb) < 10 g/dl. Deník MFSAF zachycoval základní příznaky MF: noční pocení, břišní diskomfort, bolest pod levým žebrem, únavu, časnou sytost, pruritus a bolest kostí. Položka inaktivity byla vyloučena z výpočtu TSS. Každý z příznaků MFSAF v4.0 byl měřen na stupnici od 0 (chybí) do 10 (nejhorší, jaký si lze představit). Pacienti způsobilí pro zařazení do studie museli mít na začátku studie zvětšenou slezinu a minimální výchozí počet trombocytů na úrovni $25 \times 10^9/l$.

Pacienti byli předtím léčeni inhibitory JAK s mediánem doby 99 týdnů. Medián věku byl 71 let (rozmezí 38 až 86 let); 79 % pacientů bylo ve věku 65 a více let, 31 % bylo ve věku 75 a více let a 63 % tvořili muži. Šedesát čtyři procent (64 %) pacientů mělo primární myelofibrózu, 19 % myelofibrózu po polycythaemia vera a 17 % myelofibrózu po esenciální trombocytémii. Pět procent (5 %) pacientů spadalo do rizikové kategorie intermediate-1, 57 % do kategorie intermediate-2 a 35 % bylo vysoce rizikových, určeno dynamickým mezinárodním prognostickým skórovacím systémem (DIPSS; *Dynamic International Prognostic Scoring System*). Šestnáct procent (16 %) pacientů mělo závažnou trombocytopenii (definovanou počtem trombocytů nižším než $50 \times 10^9/l$).

Čtyřicet osm procent (48 %) pacientů mělo závažnou anémii (definovanou výchozími hladinami Hb < 8 g/dl). Během 8 týdnů před zařazením do studie podstoupilo 79 % pacientů transfuzi červených krvinek. Na začátku studie bylo 13 % pacientů léčených přípravkem Omjjara, resp. 15 % pacientů léčených danazolem nezávislých na transfuzích (absence transfuzí a hladina hemoglobinu ≥ 8 g/dl po dobu 12 týdnů před podáním dávky). Výchozí medián hladin Hb byl 8,0 g/dl (rozmezí 3,8 g/dl až 10,7 g/dl) a medián počtu trombocytů byl $96 \times 10^9/l$ (rozmezí $24 \times 10^9/l$ až $733 \times 10^9/l$). Výchozí medián hmatné délky sleziny byl 11,0 cm pod levým okrajem žeber; medián objemu sleziny (měřeného pomocí magnetické rezonance [MRI] nebo počítačové tomografie [CT]) byl $2\,105\text{ cm}^3$ (rozmezí 609 až $9\,717\text{ cm}^3$).

Ve 24. týdnu dosáhlo významně vyšší procento pacientů léčených přípravkem Omjjara snížení TSS o 50 % nebo více oproti výchozí hodnotě (superiorita, jeden z primárních cílových parametrů) a zmenšení objemu sleziny o 35 % nebo více oproti výchozí hodnotě (superiorita, jeden ze sekundárních cílových parametrů) (tabulka 3).

Tabulka 3: Procento pacientů, kteří dosáhli snížení symptomů a zmenšení objemu sleziny ve 24. týdnu (MOMENTUM)

	Omjjara (n = 130)	Danazol (n = 65)
Pacienti se snížením TSS o 50 % nebo více, n (%)	32 (25 %)	6 (9 %)
Léčebný rozdíl ^a (95% CI)	16 % (6, 26)	
p-hodnota (superiorita)	0,0095	
Pacienti se zmenšením objemu sleziny o 35 % nebo více, n (%)	29 (22 %)	2 (3 %)
Léčebný rozdíl ^a (95% CI)	18 % (10, 27)	
p-hodnota (superiorita)	0,0011	

TSS = celkové skóre příznaků; CI = interval spolehlivosti.

^a Superiorita založená na stratifikovaném CochranMantelHaenszelově testu.

Numericky vyšší procento pacientů léčených přípravkem Omjjara (30 %; 39/130) dosáhlo nezávislosti na transfuzích (definované jako absence transfuzí a hladina Hb ≥ 8 g/dl po dobu 12 týdnů před 24. týdnem) ve srovnání s 20 % (13/65) u danazolu ve 24. týdnu.

Pacienti s myelofibrózou, kteří doposud nebyli léčeni inhibítorem JAK

SIMPLIFY-1 byla dvojitě zaslepená randomizovaná studie s aktivní kontrolou zahrnující 432 pacientů s myelofibrózou, kteří doposud nebyli léčeni inhibítorem JAK. Post-hoc analýzy byly provedeny v podskupině 181 pacientů se středně závažnou až závažnou anémií (Hb < 10 g/dl). Pro tuto podskupinu jsou uvedeny základní charakteristiky a výsledky účinnosti.

V celkové populaci bylo primárním cílovým parametrem účinnosti procento pacientů, kteří dosáhli zmenšení objemu sleziny (o 35 % nebo více) ve 24. týdnu. Sekundární cílové parametry zahrnovaly modifikovaný formulář pro hodnocení symptomů myeloproliferativních nádorových onemocnění (MPN-SAF; *Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form*), četnost odpovědi TSS ve 24. týdnu (definované jako procento pacientů se snížením TSS o 50 % nebo více od výchozí hodnoty do 24. týdne) a nezávislost na transfuzích ve 24. týdnu (definovaná jako absence transfuzí a všechny hodnoty Hb ≥ 8 g/dl během 12 týdnů před 24. týdnem).

Podle kritérií způsobilosti byla odpověď pacienta na TSS měřena modifikovaným deníkem MPN-SAF v2.0 (průměr MPN-SAF TSS 19 při výchozím měření). Položka inaktivity byla vyloučena z výpočtu TSS. Pacienti způsobilí pro zařazení do studie museli mít na začátku studie zvětšenou slezinu a minimální výchozí počet trombocytů na úrovni $50 \times 10^9/l$.

U anemické podskupiny byl medián věku 68 let (rozmezí 25 až 86 let), kde 67 % pacientů bylo ve

věku 65 a více let, 19 % bylo ve věku 75 a více let a 59 % tvořili muži. Šedesát tři procent (63 %) pacientů mělo primární myelofibrózu, 13 % myelofibrózu po polycythaemia vera a 24 % myelofibrózu po esenciální trombocytémii. Čtyři procenta (4 %) pacientů spadala do rizikové kategorie intermediate-1, 25 % do kategorie intermediate-2 a 71 % bylo vysoce rizikových, stanoveno mezinárodním prognostickým skórovacím systémem (IPSS; *International Prognostic Scoring System*). V této studii mělo 42 % pacientů středně závažnou až závažnou anémii (definovanou výchozí hladinou Hb < 10 g/dl). Během 8 týdnů před zařazením do studie podstoupilo 55 % pacientů transfuzi červených krvinek. Na začátku studie bylo 29 % pacientů léčených přípravkem Omjjara, resp. 44 % pacientů léčených ruxolitinibem nezávislých na transfuzích (absence transfuzí a hladina hemoglobinu ≥ 8 g/dl po dobu 12 týdnů před podáním dávky). Výchozí medián hladiny Hb byl 8,8 g/dl (rozmezí 6 g/dl až 10 g/dl) a výchozí medián počtu trombocytů byl $193 \times 10^9/l$ (rozmezí $54 \times 10^9/l$ až $2\,865 \times 10^9/l$). Výchozí medián hmatné délky sleziny byl 12,0 cm pod levým okrajem žeber; medián objemu sleziny (měřeného pomocí MRI nebo CT) byl 1 843 cm³ (rozmezí 352 až 9 022 cm³). Výchozí charakteristiky u celkové populace byly podobné jako u podskupiny s anémií, s výjimkou závažnosti anémie a požadavků na transfuze.

Pacienti byli léčeni přípravkem Omjjara 200 mg jednou denně nebo upravenou dávkou ruxolitinibu dvakrát denně po dobu 24 týdnů, poté následoval přechod na nezaslepenou léčbu přípravkem Omjjara, aniž by dávky ruxolitinibu byly snižovány postupně. Účinnost přípravku Omjjara ve studii SIMPLIFY-1 byla založena na post-hoc analýze zmenšení objemu sleziny (o 35 % nebo více) u podskupiny pacientů s anémií (hodnota Hb < 10 g/dl) (tabulka 4). V této podskupině dosáhlo ve 24. týdně numericky nižší procento pacientů léčených přípravkem Omjjara (25 %) ve 24. týdně snížení TSS o 50 % nebo více ve srovnání s ruxolitinibem (36 %).

Tabulka 4: Procento pacientů, kteří dosáhli zmenšení objemu sleziny ve 24. týdnu u anemické podskupiny (SIMPLIFY-1)

	Omjjara n = 86	Ruxolitinib n = 95
Pacienti se zmenšením objemu sleziny o 35 % nebo více, n (%) (95% CI)	27 (31 %) (22, 42)	31 (33 %) (23, 43)

V celkové populaci bylo procento pacientů, kteří ve 24. týdnu dosáhli 35% nebo většího zmenšení objemu sleziny (non-inferiorita, primární cílový parametr) oproti výchozí hodnotě, 27 % u přípravku Omjjara a 29 % u ruxolitinibu (rozdíl v léčbě 9 %; 95% CI: 2, 16, p-hodnota = 0,014).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Omjjara u všech podskupin pediatrické populace při léčbě myelofibrózy (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Momelotinib se po perorálním podání rychle vstřebává a maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) je dosaženo do 3 hodin po podání, přičemž plazmatická expozice se zvyšuje méně, než by bylo úměrné dávce, zejména při dávkách nad 300 mg. V klinické studii při dávce 200 mg jednou denně je u pacientů s myelofibrózou v ustáleném stavu průměrná hodnota C_{max} momelotinibu (%CV) 479 ng/ml (61 %) a AUC_{tau} je 3 288 ng $\times$ h/ml (60 %).

Při podání po jídle s nízkým obsahem tuku a po jídle s vysokým obsahem tuku u zdravých dobrovolníků byla ve srovnání s podáním nalačno C_{max} momelotinibu o 38 %, resp. 28 % vyšší a AUC o 16 %, resp. 28 % vyšší. Tyto změny v expozici nebyly klinicky významné.

Distribuce

Vazba momelotinibu na plazmatické proteiny dosahuje u lidí přibližně 91 %. Na základě populační farmakokinetiky dosahoval průměrný zdánlivý distribuční objem momelotinibu v ustáleném stavu u pacientů s myelofibrózou, kteří dostávali momelotinib v dávce 200 mg jednou denně, 984 l, což ukazuje na rozsáhlou tkáňovou distribuci.

Biotransformace

Na základě *in vitro* hodnocení je momelotinib převážně metabolizován několika enzymy cytochromu P450 s přispěním následujících forem v pořadí: CYP3A4 (36 %), CYP2C8 (19 %), CYP2C19 (19 %), CYP2C9 (17 %) a CYP1A2 (9 %). M21 je aktivní lidský metabolit, který má přibližně 40 % farmakologické aktivity mateřské látky a jeho tvorba zahrnuje biotransformaci enzymy cytochromu P450 s následným metabolickým zpracováním aldehydoxidázou. Průměrný poměr AUC mezi M21 a momelotinibem se pohyboval v rozmezí od 1,4 do 2,1.

Eliminace

Po perorálním podání 200 mg momelotinibu byl průměrný terminální poločas ($t_{1/2}$) momelotinibu přibližně 4 až 8 hodin; poločas M21 byl podobný. Na základě klinické studie byla zdánlivá celková clearance (Cl/F) momelotinibu u pacientů s myelofibrózou 103 l/h.

Momelotinib je eliminován převážně metabolismem a následně je vylučován do stolice. Po jednorázové perorální dávce ^{14}C -značeného momelotinibu podané zdravým mužům bylo 69 % radioaktivity vyloučeno stolicí (13 % dávky jako nezměněný momelotinib) a 28 % močí (< 1 % dávky jako nezměněný momelotinib).

Hodnocení interakčního potenciálu léčivého přípravku *in vitro* (viz také bod 4.5)

Vliv momelotinibu na jiné léčivé přípravky

Vliv momelotinibu na UDP-glukuronosyltransferázu (UGT)

Momelotinib je v klinicky relevantních koncentracích inhibitorem UGT1A1 a UGT1A9, ale klinický význam této skutečnosti není znám. Momelotinib a jeho hlavní cirkulující metabolit nejsou v klinicky relevantních koncentracích inhibitory ostatních izoform (UGT1A3/4/6 a 2B7).

Vliv momelotinibu na enzymy CYP450

V klinicky relevantních koncentracích nepředstavuje momelotinib ani jeho hlavní cirkulující metabolit M21 riziko inhibice CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6.

Vliv momelotinibu na lékové transportéry

Údaje *in vitro* ukazují, že momelotinib v klinicky relevantních koncentracích inhibuje OCT1 a jeho aktivní metabolit M21 inhibuje MATE1. Momelotinib ani M21 nebyly hodnoceny z hlediska inhibice MATE2-K.

Údaje *in vitro* ukazují, že momelotinib ani jeho hlavní metabolit M21 neinhibují v klinicky relevantních koncentracích následující transportéry: transportéry organických aniontů 1 a 3 (OAT1, OAT3) a OCT2.

Účinek momelotinibu na hormonální antikoncepci

Opakované dávky momelotinibu neměly žádný vliv na expozici midazolamu, citlivého substrátu CYP3A. Nelze však zcela vyloučit riziko indukce jiných enzymů regulovaných pregnanovým X receptorem (PXR) kromě CYP3A4 a účinnost současného podávání systémově působící hormonální antikoncepce může být snížena (viz body 4.4 a 4.5).

Zvláštní populace

Věk, tělesná hmotnost, pohlaví a rasa

Pohlaví a rasa (běloši vs Asijci) nemají klinicky významný vliv na farmakokinetiku momelotinibu na základě údajů o expozici (AUC) u zdravých jedinců. Výsledky průzkumu populační farmakokinetické analýzy u pacientů neprokázaly žádný vliv věku, tělesné hmotnosti nebo pohlaví na farmakokinetiku momelotinibu.

Porucha funkce jater

AUC momelotinibu se u jedinců se středně těžkou (třída B dle Childa a Pugh) a těžkou (třída C dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater zvýšila o 8 %, resp. 97 % ve srovnání s jedinci s normální funkcí jater (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Karcinogenita a mutagenita

Momelotinib nebyl karcinogenní u myší a potkanů při expozicích až 12 a 17násobku klinické expozice při dávce 200 mg jednou denně na základě kombinované AUC momelotinibu a hlavního lidského aktivního metabolitu M21 (minimálně tvořeného u myší, potkanů a králíků).

Výsledky řady testů *in vitro* a *in vivo* na genové mutace a chromozomální aberace neprokázaly, že by momelotinib byl mutagenní nebo genotoxický.

Reprodukční toxicita

Fertilita

Ve studiích fertility byl momelotinib podáván perorálně potkaním samcům a samicím.

U potkaních samců snižoval momelotinib koncentraci a pohyblivost spermií a snižoval hmotnost varlat a semenných váčků při dávkách 25 mg/kg/den a vyšších (expozice 13násobně vyšší než expozice odpovídající doporučené dávce 200 mg denně na základě kombinované AUC momelotinibu a M21), což vedlo ke snížení fertility při dávce 68 mg/kg/den.

U potkaních samic bylo pozorováno utlumení funkce vaječníků při dávce 68 mg/kg/den a snížený počet zabřeznutí, zvýšené preimplantační a postimplantační ztráty s celkovou ztrátou vrhu u většiny zvířat při dávkách 25 a 68 mg/kg/den. Expozice bez nežádoucích účinků dosahuje u potkaních samců a samic 5 mg/kg/den, což odpovídá přibližně trojnásobku doporučené dávky 200 mg denně (na základě kombinované AUC momelotinibu a M21).

Těhotenství

V reprodukčních studiích na zvířatech způsobilo perorální podávání momelotinibu březím potkaním samicím v období organogeneze mateřskou toxicitu při dávce 12 mg/kg/den a bylo spojeno s úmrtím embrya, viscerálními malformacemi a sníženou tělesnou hmotností plodu; při dávkách 6 a 12 mg/kg/den (přibližně 3,5násobek doporučené dávky 200 mg denně na základě kombinované AUC momelotinibu a M21) byly pozorovány změny na kostře. Při dávce 2 mg/kg/den nebyly pozorovány žádné účinky na vývoj embrya či plodu při expozici odpovídající doporučené dávce 200 mg (na základě kombinované AUC momelotinibu a M21).

U březích králíčních samic způsobilo perorální podávání momelotinibu v období organogeneze závažnou mateřskou toxicitu a známky embryo-fetální toxicity (snížení tělesné hmotnosti plodu, opožděná osifikace kostí a potrat) při dávce 60 mg/kg/den při expozici nižší, než odpovídá doporučené dávce 200 mg (na základě kombinované AUC momelotinibu a M21).

Ve studii pre- a postnatálního vývoje byl potkaním samicím perorálně podáván momelotinib od zabřeznutí do konce laktace. Při dávkách 6 a 12 mg/kg/den byla pozorováním potvrzena mateřská

toxicita, embryoletalita a snížená tělesná hmotnost při vrhu. Přežití mláďat od narození do 4. dne laktace bylo významně sníženo při dávce 12 mg/kg/den při expozici podobné nebo nižší, než je expozice při doporučené dávce (na základě kombinované AUC momelotinibu a M21), a proto byl snížený počet přeživších mláďat považován za přímý účinek momelotinibu v důsledku expozice mlékem.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza
Monohydrát laktózy
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Propyl-gallát

Potahová vrstva tablety

Polyvinylalkohol
Makrogol 3350
Oxid titaničitý (E 171)
Mastek
Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Neodstraňujte vysoušedlo. Vysoušedlo nepolykejte. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Krabička obsahuje jednu bílou lahvičku z HDPE (polyethylen o vysoké hustotě) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem a indukčně zataveným hliníkovým těsněním. Jedna lahvička obsahuje 30 potahovaných tablet, silikagelové vysoušedlo a smotek z polyesteru.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

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

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. ledna 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ
POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA 100 mg potahované tablety

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Omjjara 100 mg potahované tablety
momelotinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje monohydrát momelotinib-dihydrochloridu odpovídající 100 mg momelotinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktózy. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Neodstraňujte vysoušedlo. Vysoušedlo nepolykejte.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1782/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Omjjara 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK LAHVIČKY 100 mg potahované tablety****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Omjjara 100 mg potahované tablety
mometinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje monohydrát mometinib-dihydrochloridu odpovídající 100 mg mometinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktózy. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Neodstraňujte vysoušedlo. Vysoušedlo nepolykejte.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1782/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA 150 mg potahované tablety****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Omjjara 150 mg potahované tablety
momelotinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje monohydrát momelotinib-dihydrochloridu odpovídající 150 mg momelotinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktózy. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Neodstraňujte vysoušedlo. Vysoušedlo nepolykejte.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1782/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Omjjara 150 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK LAHVIČKY 150 mg potahované tablety****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Omjjara 150 mg potahované tablety
mometinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje monohydrát mometinib-dihydrochloridu odpovídající 150 mg mometinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktózy. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Neodstraňujte vysoušedlo. Vysoušedlo nepolykejte.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1782/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA 200 mg potahované tablety

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Omjjara 200 mg potahované tablety
momelotinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje monohydrát momelotinib-dihydrochloridu odpovídající 200 mg momelotinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktózy. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Neodstraňujte vysoušedlo. Vysoušedlo nepolykejte.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1782/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Omjjara 200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK LAHVIČKY 200 mg potahované tablety****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Omjjara 200 mg potahované tablety
mometinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje monohydrát mometinib-dihydrochloridu odpovídající 200 mg mometinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje monohydrát laktózy. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Neodstraňujte vysoušedlo. Vysoušedlo nepolykejte.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1782/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM
--

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Omjjara 100 mg potahované tablety Omjjara 150 mg potahované tablety Omjjara 200 mg potahované tablety momelotinib

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Omjjara a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Omjjara užívat
3. Jak se přípravek Omjjara užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Omjjara uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Omjjara a k čemu se používá

Přípravek Omjjara obsahuje léčivou látku momelotinib. Momelotinib je to typ léčivého přípravku označovaného jako *inhibitor proteinkináz*.

Přípravek Omjjara se používá k léčbě zvětšené sleziny nebo jiných příznaků souvisejících s onemocněním u dospělých pacientů s myelofibrózou, vzácnou formou rakoviny krve, a středně závažnou až závažnou anémií (chudokrevností).

Při myelofibróze je kostní dřeň nahrazena jizevnatou tkání a je klasifikována jako:

- primární myelofibróza, která se rozvíjí u lidí, kteří v minulosti neměli žádné problémy s kostní dření, nebo;
- sekundární myelofibróza, která se rozvíjí u lidí, kteří mají jiné druhy rakoviny krve, které způsobují, že jejich tělo produkuje příliš mnoho červených krvinek (myelofibróza po polycythaemia vera) nebo krevních destiček, které napomáhají srážení krve (myelofibróza po esenciální trombocytémii).

Jak přípravek Omjjara působí

Zvětšená slezina je jednou z charakteristik myelofibrózy. Myelofibróza je onemocnění kostní dřeně, při kterém je kostní dřeň nahrazena jizevnatou tkání. Abnormální kostní dřeň již nemůže produkovat dostatek normálních krvinek a v důsledku toho se slezina výrazně zvětší. Přípravek Omjjara blokuje působení určitých bílkovin nazývaných Janusovy kinázy (JAK1, JAK2) a receptor aktivinu A, typ 1 (ACVR1), čímž zabraňuje nadměrné produkci cytokinů (signálních molekul) a snižuje zánět. Tímto způsobem přípravek Omjjara zmírňuje zvětšení sleziny, anémii a příznaky, jako je horečka, noční

pocení, bolest kostí a úbytek tělesné hmotnosti způsobené myelofibrózou.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Omjjara užívat

Neužívejte přípravek Omjjara

- jestliže jste alergický(á) na momelotinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud si nejste jistý(á), zda se Vás to týká, **přípravek Omjjara neužívejte**, dokud se neporadíte se svým lékařem.
- pokud jste těhotná nebo kojíte.

Upozornění a opatření

Informujte svého lékaře

Před užitím přípravku Omjjara nebo během léčby přípravkem Omjjara se porad'te se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- pokud máte **infekci** nebo míváte často infekce – mezi známky infekce patří například horečka, zimnice, kašel, problémy s dýcháním, průjem, zvracení, bolest nebo pálení při močení.
- pokud máte chronickou **hepatitidu B** (zánět jater, který trvá dlouhou dobu), protože hepatitida B se může znovu aktivovat.
- pokud máte neobvyklé **krvácení** nebo **podlitiny**, delší krvácení po odběru krve než obvykle nebo krvácení z dásní – mohou to být známky nízké hladiny krevních destiček (složek, které napomáhají srážení krve), nazývané také trombocytopenie.
- pokud máte **problémy s játry**. Lékař Vám může předepsat nižší dávku přípravku Omjjara.

U jiného léčivého přípravku podobného typu používaného k léčbě revmatoidní artritidy byly pozorovány následující zdravotní obtíže: srdeční problémy, krevní sraženiny a rakovina. Před léčbou nebo během ní se porad'te se svým lékařem nebo lékárníkem:

- pokud jste starší než 65 let. Pacienti starší 65 let mohou být vystaveni zvýšenému riziku srdečních problémů včetně srdečního infarktu a některých typů nádorového onemocnění.
- pokud máte nebo jste měl(a) problémy se srdcem.
- pokud máte nebo jste měl(a) nádorové onemocnění.
- pokud jste kuřák/kuřačka nebo jste v minulosti kouřil(a).
- pokud jste v minulosti měl(a) krevní sraženiny v žilách dolních končetin (hluboká žilní trombóza) nebo v plicích (plicní embolie) nebo pokud máte zvýšené riziko jejich vzniku, například pokud:
 - jste nedávno podstoupil(a) velkou operaci.
 - užíváte hormonální antikoncepci/hormonální substituční terapii.
 - Vám nebo Vašemu blízkému příbuznému byla diagnostikována porucha srážlivosti krve.

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví:

- náhlá dušnost nebo potíže s dýcháním.
- bolest na hrudi nebo bolest v horní části zad.
- otok dolní nebo horní končetiny.
- bolest nebo citlivost dolní končetiny.
- zarudnutí či změna barvy dolní nebo horní končetiny.

Toto mohou být příznaky krevních sraženin v žilách.

- pokud si všimnete jakýchkoli nových výrůstků na kůži nebo změn na stávajících výrůstcích. Lékař Vám může doporučit, abyste během užívání přípravku Omjjara pravidelně chodil(a) na kožní vyšetření.

Lékař s Vámi probere, zda je pro Vás přípravek Omjjara vhodný.

Krevní testy

Před léčbou a během ní Vám lékař provede krevní testy, aby zkontroloval hladinu krevních buněk (červených krvinek, bílých krvinek a krevních destiček) a funkci jater. Lékař může na základě výsledků krevních testů upravit dávku přípravku nebo léčbu ukončit.

Děti a dospívající

Přípravek Omjjara nemá být podáván dětem a dospívajícím do 18 let, protože tento léčivý přípravek nebyl u této věkové skupiny studován.

Další léčivé přípravky a přípravek Omjjara

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To se týká i rostlinných přípravků a léčivých přípravků vydávaných bez lékařského předpisu. Je to proto, že přípravek Omjjara může ovlivnit účinek některých jiných léků. Některé jiné léky mohou naopak ovlivnit účinek přípravku Omjjara.

Je obzvláště důležité, abyste uvedl(a) všechny léky obsahující kteroukoli z následujících léčivých látek, protože lékař bude možná muset upravit dávku přípravku Omjjara nebo jiného léku.

Následující látky mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků přípravku Omjjara:

- cyklosporin (používá se k prevenci odmítnutí transplantátu)

Následující látky mohou snížit účinnost přípravku Omjjara:

- karbamazepin (používá se k léčbě epilepsie a při záchvatech nebo křečích)
- fenobarbital (používá se k léčbě epilepsie a při záchvatech nebo křečích)
- fenytoin (používá se k léčbě epilepsie a při záchvatech nebo křečích)
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek

Přípravek Omjjara může ovlivňovat jiné léky:

- rosuvastatin (statin používaný ke snížení hladiny cholesterolu)
- sulfasalazin (používá se k léčbě revmatoidní artritidy)
- metformin (používá se ke snížení hladiny cukru v krvi)
- teofylin (používá se k léčbě dýchacích potíží)
- tizanadin (používá se k léčbě svalových křečí)
- cyklofosfamid (používá se k léčbě nádorových onemocnění)

Těhotenství, kojení a plodnost

Přípravek Omjjara se nesmí užívat během těhotenství. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, neužívejte tento přípravek, protože by mohl poškodit Vaše dítě. Poradte se se svým lékařem.

Pokud jste žena, která by mohla otěhotnět, musíte v průběhu léčby přípravkem Omjjara a **nejméně 1 týden** po poslední dávce používat vysoce účinnou **antikoncepci**. V současné době není známo, zda přípravek Omjjara může snížit účinnost hormonální antikoncepce, proto se doporučuje přidat bariérovou metodu antikoncepce během léčby a **po dobu nejméně 1 týdne** po užití poslední dávky přípravku Omjjara. Lékař Vás může před zahájením léčby požádat o podstoupení těhotenského testu, aby se ujistil, že nejste těhotná.

Pokud během užívání přípravku Omjjara otěhotníte, **neprodleně kontaktujte svého lékaře.**

Přípravek Omjjara se nesmí užívat v období kojení. Není známo, zda přípravek přechází do mateřského mléka. Nelze vyloučit riziko pro kojené dítě.

Pokud jste před zahájením užívání tohoto přípravku kojila, **sdělte to svému lékaři.**

Není známo, zda přípravek Omjjara u člověka ovlivňuje mužskou nebo ženskou plodnost. Přípravek Omjjara měl vliv na plodnost zvířat. Pokud Vy nebo Váš/Vaše partner/ka plánujete mít dítě, poradte se se svým lékařem před užíváním tohoto přípravku nebo v jeho průběhu.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Omjjara může mít nežádoucí účinky, které mohou mít vliv na Vaši schopnost řídit. Pokud máte závrať nebo rozmazané vidění, neřídte ani neobsluhujte stroje, dokud tyto nežádoucí účinky

neodezní.

Přípravek Omjjara obsahuje laktózu a sodík

Omjjara obsahuje laktózu (mléčný cukr). Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Omjjara užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jaké množství léku je třeba užívat

Doporučená počáteční dávka přípravku Omjjara je 200 mg užívaných ústy jednou denně.

Pokud máte problémy s játry, může Vám lékař doporučit nižší dávku.

Pokud se u Vás během užívání přípravku Omjjara vyskytnou určité nežádoucí účinky (např. abnormální krvácení nebo podlitiny, průjem nebo pocit na zvracení), může Vám lékař doporučit nižší dávku nebo léčbu přerušit či ukončit (viz bod 4).

Jak se přípravek Omjjara užívá

Přípravek Omjjara užívejte každý den ve stejnou dobu, s jídlem nebo nalačno.

Jak dlouho se přípravek Omjjara užívá

Pokračujte v užívání přípravku Omjjara tak dlouho, jak Vám doporučí Váš lékař. Jedná se o dlouhodobou léčbu.

Lékař bude pravidelně sledovat Váš stav, aby se ujistil, že léčba má požadovaný účinek.

Pokud máte otázky ohledně toho, jak dlouho přípravek Omjjara užívat, poraďte se se svým lékařem.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Omjjara, než jste měl(a)

Jestliže jste náhodou užil(a) více přípravku Omjjara, než Vám lékař předepsal, **kontaktujte ihned svého lékaře**.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Omjjara

Jednoduše si vezměte další dávku následující den ve stanovenou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Omjjara

Přípravek Omjjara nepřestávejte užívat bez předchozí dohody se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se u Vás vyskytnou jakékoli nežádoucí účinky, které Vás znepokojují, obraťte se **na svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru**.

Závažné nežádoucí účinky

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné. Pokud se u Vás vyskytnou následující závažné nežádoucí účinky, vyhledejte před užitím další plánované dávky okamžitě lékařskou pomoc:

Velmi časté nežádoucí účinky

Mohou se vyskytnout u **více než 1 osoby z 10:**

- infekce – mezi známky nebo příznaky infekce patří například horečka, zimnice, kašel, problémy s dýcháním, průjem, zvracení, bolest nebo pálení při močení
- nízký počet krevních destiček (*trombocytopenie*), který může mít za následek tvorbu podlitin nebo krvácení po delší dobu, než je po poranění obvyklé

Další nežádoucí účinky

Mezi další možné nežádoucí účinky patří níže uvedené:

Velmi časté nežádoucí účinky

Mohou se vyskytnout u **více než 1 osoby z 10:**

- závrať
- bolest hlavy
- kašel
- průjem
- pocit na zvracení (*nauzea*)
- bolest břicha (*abdominální bolest*)
- pocit slabosti (*astenie*)
- únava (*vyčerpání*)

Časté nežádoucí účinky

Mohou se vyskytnout **až u 1 osoby z 10:**

- nízká hladina určitého typu bílých krvinek (*neutropenie*), která může zvýšit riziko infekce
- nedostatek vitamínu B1 (*thiaminu*), který může způsobit ztrátu chuti k jídlu, nedostatek energie, podrážděnost
- necitlivost, brnění nebo slabost horních končetin, rukou, dolních končetin nebo chodidel (*periferní neuropatie*)
- abnormální pocit brnění (*parestezie*)
- mdloba (*synkopa*)
- pocit závratě (*vertigo*)
- rozmazané vidění
- náhlé zčervenání obličeje, krku nebo horní části hrudníku (*zrudnutí*)
- lokální krvácení pod kůží (*hematom*)
- nízký krevní tlak, který může způsobit točení hlavy při vstávání (*hypotenze*)
- zácpa
- zvracení
- vyrážka (zarudnutí, otok nebo bolest kůže)
- bolest kloubů (*artralgie*)
- bolest končetin, rukou nebo chodidel
- horečka (*pyrexie*)
- změny ve výsledcích krevních testů (*zvýšená hladina alaninaminotransferázy a zvýšená hladina aspartátaminotransferázy*). Může se jednat o známky problémů s játry.

- podlitiny (*pohmožděniny*)

Další nežádoucí účinky (četnost není známá)

- Alergické reakce (*přecitlivělost*)

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků stane **závažným nebo obtěžujícím**, nebo pokud si všimnete jakýchkoli jiných nežádoucích účinků, které nejsou v této příbalové informaci uvedeny, **sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře**.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Omjjara uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku lahvičky a krabičky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Neodstraňujte vysoušedlo. Vysoušedlo nepolykejte. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Omjjara obsahuje

Léčivou látkou je momelotinib.

- Jedna 100mg potahovaná tableta obsahuje monohydrát momelotinib-dihydrochloridu odpovídající 100 mg momelotinibu.
- Jedna 150mg potahovaná tableta obsahuje monohydrát momelotinib-dihydrochloridu odpovídající 150 mg momelotinibu.
- Jedna 200mg potahovaná tableta obsahuje monohydrát momelotinib-dihydrochloridu odpovídající 200 mg momelotinibu.
- Dalšími pomocnými látkami jsou:
Jádro tablety: mikrokrytalická celulóza, monohydrát laktózy, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, propyl-gallát.
Potahová vrstva tablety: potahová soustava Opadry II hnědá obsahující polyvinylalkohol, makrogol 3350, oxid titaničitý (E 171), mastek, žlutý oxid železitý (E 172) a červený oxid železitý (E 172).

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu a sodík, viz bod 2.

Jak přípravek Omjjara vypadá a co obsahuje toto balení

Omjjara 100 mg potahované tablety jsou hnědé kulaté tablety, na jedné straně s vyraženým podtrženým „M“, na druhé straně s vyraženým „100“.

Omjjara 150 mg potahované tablety jsou hnědé trojúhelníkové tablety, na jedné straně s vyraženým podtrženým „M“, na druhé straně s vyraženým „150“.

Omjjara 200 mg potahované tablety jsou hnědé tablety ve tvaru tobolky, na jedné straně s vyraženým podtrženým „M“, na druhé straně s vyraženým „200“.

Omjjara potahované tablety se dodávají v bílé lahvičce s těsněním a dětským bezpečnostním uzávěrem. Jedna lahvička obsahuje 30 tablet, silikagelové vysoušedlo a smotek z polyesteru a je zabalena v krabičce.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0

at.info@gsk.com

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 385 800787089

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Ireland

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

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

Italia

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky:

<https://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.