

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Omjjara 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Omjjara 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Omjjara 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Omjjara 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab momelotiniibdivesinikkloriidmonohüdraati koguses, mis vastab 100 mg momelotiniibile.

Teadolevat toimet omav abiaine

50,8 mg laktoosmonohüdraati tabletis.

Omjjara 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab momelotiniibdivesinikkloriidmonohüdraati koguses, mis vastab 150 mg momelotiniibile.

Teadolevat toimet omav abiaine

76,1 mg laktoosmonohüdraati tabletis.

Omjjara 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab momelotiniibdivesinikkloriidmonohüdraati koguses, mis vastab 200 mg momelotiniibile.

Teadolevat toimet omav abiaine

101,5 mg laktoosmonohüdraati tabletis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Omjjara 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pruunid ümmargused tabletid läbimõõduga ligikaudu 8,7 mm, mille ühel küljel on pimestrukis allajoonitud „M“ ja teisel küljel „100“.

Omjjara 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pruunid kolmnurgakujulised tabletid mõõtmetega ligikaudu 10,5 x 10,9 mm, mille ühel küljel on pimestrukis allajoonitud „M“ ja teisel küljel „150“.

Omjjara 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pruunid kapslikujulised tabletid mõõtmega ligikaudu 7,3 x 15,4 mm, mille ühel küljel on pimetrukis allajoonitud „M“ ja teisel küljel „200“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Omjjara on näidustatud haigusest tingitud põrna suurenemise või sümptomite raviks mõõduka kuni raske aneemiaga täiskasvanud patsientidel, kellel on primaarne müelofibroos, tõelise polütsüteemia (*polycythaemia vera*) järgne müelofibroos või essentsiaalse trombotsüteemia järgne müelofibroos ning keda ei ole ravitud Janus-kinaasi (JAK) inhibiitoritega või on ravitud ruksolitiinibiga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima vähivastaste ravimite kasutamises kogenud arst.

Annustamine

Omjjarat ei tohi kasutada kombinatsioonis teiste JAK-inhibiitoritega.

Soovitav annus on 200 mg üks kord ööpäevas.

Täisverepilti ja maksafunktsiooni tuleb kontrollida enne ravi alustamist, regulaarselt ravi ajal ja vastavalt kliinilisele vajadusele (vt lõik 4.4).

Annuse muutmine

Annuse muutmist tuleb kaaluda hematoloogiliste ja mittehematoloogiliste kõrvaltoimete tekkimisel (tabel 1).

Tabel 1. Annuse muutmine kõrvaltoimete korral

Hematoloogilised kõrvaltoimed		
Trombotsütopeenia		Annuse muutmine^a
Ravieelne trombotsüütide arv	Trombotsüütide arv	
$\geq 100 \times 10^9/l$	$20 \times 10^9/l$ kuni $< 50 \times 10^9/l$	Vähendada viimast kasutatud ööpäevast annust 50 mg võrra
	$< 20 \times 10^9/l$	Katkestada ravi, kuni trombotsüütide arv on taastunud väärtuseni $50 \times 10^9/l$ Alustada ravi uuesti Omjjara ööpäevase annusega, mis on 50 mg võrra väiksem viimasest kasutatud annusest ^b
$\geq 50 \times 10^9/l$ kuni $< 100 \times 10^9/l$	$< 20 \times 10^9/l$	Katkestada ravi, kuni trombotsüütide arv on taastunud väärtuseni $50 \times 10^9/l$ Alustada ravi uuesti Omjjara ööpäevase annusega, mis on 50 mg võrra väiksem viimasest kasutatud annusest ^b
$< 50 \times 10^9/l$	$< 20 \times 10^9/l$	Katkestada ravi kuni trombotsüütide ravieelse arvu taastumiseni Alustada ravi uuesti Omjjara ööpäevase annusega, mis on 50 mg võrra väiksem viimasest kasutatud annusest ^b
Neutropeenia		Annuse muutmine^a
ANC $< 0,5 \times 10^9/l$		Katkestada ravi, kuni ANC on $\geq 0,75 \times 10^9/l$ Alustada ravi uuesti Omjjara ööpäevase annusega, mis on 50 mg võrra väiksem viimasest kasutatud annusest ^b
Mittehematoloogilised kõrvaltoimed		
Hepatotoksilisus (kui puuduvad muud selged põhjused)		Annuse muutmine^a
ALAT ja/või ASAT $> 5 \times \text{ULN}$ (või $> 5 \times$ ravieelne tase, kui ravieelne tase ei ole normi piirides) ja/või üldbilirubiin $> 2 \times \text{ULN}$ (või $> 2 \times$ ravieelne tase, kui ravieelne tase ei ole normi piirides)		Katkestada ravi, kuni ASAT-i ja ALAT-i aktiivsus on $\leq 2 \times \text{ULN}$ või ravieelne tase ja üldbilirubiini sisaldus $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ või ravieelne tase Alustada ravi uuesti Omjjara ööpäevase annusega, mis on 50 mg võrra väiksem viimasest kasutatud annusest ^b Kui tekib uuesti ALAT-i või ASAT-i aktiivsuse suurenemine $> 5 \times \text{ULN}$, lõpetada alaliselt ravi Omjjaraga
Teised mittehmatoloogilised kõrvaltoimed		Annuse muutmine^a
3. või suurem aste ^c 2. või suurema astme ^c verejooks		Katkestada ravi, kuni kõrvaltoime on taandunud 1. astmeni või alla selle (või ravieelse tasemeni) Alustada ravi uuesti Omjjara ööpäevase annusega, mis on 50 mg võrra väiksem viimasest kasutatud annusest ^b

ANC (*absolute neutrophil count*) = neutrofiilide absoluutarv; ALAT =alaniini aminotransferaas;

ASAT = aspartaadi aminotransferaas;

ULN (*upper limit of normal*) = normi ülemine piir.

^a Alustada ravi uuesti või suurendada annust algannuseni vastavalt kliinilisele vajadusele.

^b Ravi võib uuesti alustada annusega 100 mg, kui eelnevalt kasutatud annus oli 100 mg.

^c Kõrvaltoimete raskusastme hindamisel on lähtutud Riikliku Vähiinstituudi üldistest kõrvaltoimete terminoloogilistest kriteeriumidest (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE).

Ravi Omjjara'ga tuleb lõpetada patsientidel, kes ei ole võimelised taluma annust 100 mg üks kord ööpäevas.

Kasutamise kestus

Ravi võib jätkata senikaua, kui kasu ja riski suhe on raviarsti hinnangul endiselt soodne.

Vahelejäänud annus

Kui Omjjara annus jääb vahele, tuleb järgmine ettenähtud annus võtta järgmisel päeval. Kui annus jäi eelmisel korral võtmata, ei tohi samaaegselt võtta kahte annust.

Patsientide erirühmad

Eakad

65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel (> 15 ml/min) ei ole vaja annust kohandada.

Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole Omjjara kasutamist uuritud.

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine soovitatav (vt lõik 4.4). Raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C) patsientidel on Omjjara soovitatav algannus 150 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 5.2).

Lapsed

Omjjara ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Omjjara on ette nähtud ainult suukaudseks manustamiseks ning seda võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Infektsioonid

Omjjaraga ravitud patsientidel on tekkinud infektsioonid, kaasa arvatud rasked ja surmlõppega bakteriaalsed ja viirusinfektsioonid (sh COVID-19) (vt lõik 4.8). Ravi Omjjaraga ei tohi alustada aktiivsete infektsioonidega patsientidel. Arstid peavad Omjjarat saavaid patsiente hoolikalt jälgima infektsiooninähtude ja sümptomite suhtes (sealhulgas, kuid mitte ainult palavik, köha, kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus ja valu urineerimisel) ning alustama koheselt sobivat ravi.

B-hepatiidi reaktiveerumine

JAK-inhibiitoreid, sealhulgas Omjjarat saavatel kroonilise B-hepatiidi viiruse (HBV) infektsiooniga patsientidel on teatatud B-hepatiidi viiruskoormuse (HBV-DNA tiiter) suurenemisest koos kaasnevaalaniini aminotransferaasi (ALAT) või aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemisega või ilma. Omjjara toime viiruse replikatsioonile kroonilise HBV infektsiooniga patsientidel on teadmata. Omjjarat saavatel kroonilise HBV infektsiooniga patsientidel tuleb kroonilist HBV infektsiooni ravida ja jälgida vastavalt HBV kliinilistele ravijuhenditele.

Trombotsütopeeniat ja neutropeeniat

Omjjaraga ravitud patsientidel on täheldatud esmakordselt tekkinud rasket (≥ 3 . astme) trombotsütopeeniat ja neutropeeniat (vt lõik 4.8). Täisverepilti, kaasa arvatud trombotsüütide arvu, tuleb kontrollida enne ravi alustamist Omjjaraga, regulaarselt ravi ajal ja vastavalt kliinilisele vajadusele. Vajalikuks võib osutada ravi katkestamine või annuse vähendamine (vt lõik 4.2).

Maksafunktsiooni jälgimine

Maksafunktsiooni testid tuleb teha enne ravi alustamist Omjjaraga, regulaarselt ravi ajal ja vastavalt kliinilisele vajadusele. Kui esineb raviga seotud ALAT-i, ASAT-i aktiivsuse või bilirubiinisalduse suurenemise kahtlus, võib vajalikuks osutada ravi katkestamine või annuse vähendamine (vt lõik 4.2).

Masked kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed (*major adverse cardiovascular events, MACE*)

Tofatsitiniibi (üks teine JAK-inhibiitor) suures randomiseeritud aktiivkontrolliga uuringus 50-aastastel ja vanematel reumatoidartriidiga patsientidel, kellel oli vähemalt üks täiendav kardiovaskulaarne riskitegur, täheldati tofatsitiniibi kasutamisel MACE, mida määratleti kui kardiovaskulaarset surma, mittefataalset müokardiinfarkti (MI) ja mittefataalset insulti, suuremat esinemismäära kui tuumori nekroosi faktori (TNF) inhibiitorite kasutamisel.

Omjjarat saavatel patsientidel on teatatud MACE juhtudest, kuid põhjuslikku seost ei ole kindlaks tehtud. Enne Omjjaraga ravi alustamist või jätkamist peab iga patsiendi puhul kaaluma individuaalset kasu ja riski suhet, eriti 65-aastastel ja vanematel patsientidel, praegu suitsetavatel või varem pikaajaliselt suitsetanud patsientidel ning patsientidel, kellel on anamneesis aterosklerootiline kardiovaskulaarne haigus või teised kardiovaskulaarsed riskitegurid.

Tromboos

Tofatsitiniibi (üks teine JAK-inhibiitor) suures randomiseeritud aktiivkontrolliga uuringus 50-aastastel ja vanematel reumatoidartriidiga patsientidel, kellel oli vähemalt üks täiendav kardiovaskulaarne riskitegur, täheldati tofatsitiniibi kasutamisel venoossete trombembooliliste sündmuste (VTE), sealhulgas süvaveenitromboosi (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia (KATE) annusest sõltuvat suuremat esinemismäära kui TNF-inhibiitorite kasutamisel.

Omjjarat saavatel patsientidel on teatatud SVT ja KATE juhtudest, kuid põhjuslikku seost ei ole kindlaks tehtud. Kliinilistes uuringutes Omjjaraga ravitud müelofibroosiga patsientidel oli trombembooliliste sündmuste esinemus sarnane Omjjarat ja kontrollravimit saanud patsientidel. Enne Omjjaraga ravi alustamist või jätkamist peab iga patsiendi puhul kaaluma individuaalset kasu ja riski suhet, eriti kardiovaskulaarsete riskiteguritega patsientidel (vt ka lõik 4.4 "Masked kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed [MACE]").

Tromboosi sümptomitega patsiente tuleb koheselt uurida ja vastavalt ravida.

Teised primaarsed pahaloolumulised kasvaja

Tofatsitiniibi (üks teine JAK-inhibiitor) suures randomiseeritud aktiivkontrolliga uuringus 50-aastastel ja vanematel reumatoidartriidiga patsientidel, kellel oli vähemalt üks täiendav kardiovaskulaarne riskitegur, täheldati tofatsitiniibi kasutamisel pahaloolumuliste kasvaja, eriti kopsuvähi, lümfoomi ja mittemelanoomse nahavähi (*non-melanoma skin cancer, NMSC*) suuremat esinemismäära kui TNF-inhibiitorite kasutamisel.

JAK-inhibiitorite, kaasa arvatud Omjjaraga kasutamisel on teatatud lümfoomi ja teiste pahaloolumuliste kasvaja tekkest, kuid põhjuslikku seost ei ole kindlaks tehtud.

Koostoimed

Kuna Omjjara toimel võib suureneda teatud ravimite (nt tundliku rinnavähi resistentsusvalgu [*breast cancer resistance protein*, BCRP] substraadid, nagu rosuvastatiin ja sulfasalasiin) plasmakontsentratsioon, tuleb patsiente jälgida koosmanustamisega kaasnevate kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 4.5).

Tugevate tsütokroom P450 (CYP) 3A4 indutseerijate samaaegne manustamine võib viia Omjjara ekspositsiooni vähenemiseni, millega kaasneb toime vähenemise oht. Seetõttu on Omjjara ja tugevate CYP3A4 indutseerijate (sealhulgas, kuid mitte ainult karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin ja liht-naistepuna [*Hypericum perforatum*]) samaaegse kasutamise ajal soovitatav patsientide täiendav jälgimine müelofibroosi kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes (vt lõik 4.5).

Rasestumisvõimelised naised

Kuna ei ole teada, kas Omjjara võib vähendada hormonaalsete kontratseptiivide efektiivsust, peavad süsteemse toimega hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavad naised lisaks kasutama barjäärimeetodit ravi ajal ja vähemalt 1 nädala jooksul pärast Omjjara viimast annust (vt lõigud 4.5 ja 4.6).

Tedaolevat toimet omavad abiained

Omjjara sisaldab laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite mõju momelotiniibile

Momelotiniibi metabolism toimub mitme CYP ensüümi (sh CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP1A2) ning aldehüdoksüdaasi vahendusel, kus suurim roll on CYP3A4-l.

Tugevad CYP3A4 indutseerijad

Rifampitsiini korduvannuste (600 mg ööpäevas 7 päeva jooksul) manustamisel vähenes momelotiniibi $C_{\max}$ 29,4% ja $AUC_{\inf}$ 46,1% võrreldes momelotiniibi (200 mg üksikannus) pluss rifampitsiini üksikannuse (600 mg) manustamisega, mis näitab rifampitsiini indutseerivat toimet. Tugevate CYP3A4 indutseerijate samaaegne manustamine võib viia momelotiniibi ekspositsiooni vähenemiseni, millega kaasneb toime vähenemise oht. Seetõttu on momelotiniibi ja tugevate CYP3A4 indutseerijate (sealhulgas, kuid mitte ainult karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin ja liht-naistepuna [*Hypericum perforatum*]) samaaegse kasutamise ajal soovitatav patsientide täiendav jälgimine müelofibroosi kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes.

Rifampitsiini korduvannuste (600 mg ööpäevas 7 päeva jooksul) toimel momelotiniibi $C_{\max}$ ei muutunud ja $AUC_{\inf}$ vähenes 15,3% võrreldes momelotiniibi üksinda manustamisega (200 mg üksikannus), mis näitab CYP3A4 indutseerimise ning orgaanilisi anioone transportiva peptiidi (OATP)1B1 ja OATP1B3 inhibeerimise kombineeritud toimet. Momelotiniibi võib manustada koos rifampitsiiniga ilma annust muutmata.

Transporterid

Momelotiniib on transporterite OATP1B1 ja OATP1B3 substraat. OATP1B1/OATP1B3 inhibeeriva toimega rifampitsiini üksikannuse samaaegsel manustamisel suurenes mõõdukalt momelotiniibi

ekspositsioon ($C_{\max}$ 40,4% ja $AUC_{\inf}$ 57,1% võrra). Seetõttu peab OATP1B1/OATP1B3 inhibiitorite, sh tsüklosporiini samaaegsel manustamisel olema ettevaatlik ja jälgima patsiente kõrvaltoimete suhtes.

Momelotiniibi mõju teistele ravimitele

Transporterid

Momelotiniib on BCRP inhibiitor. Rosuvastatiini (BCRP substraat) 10 mg üksikannuse manustamisel koos momelotiniibi korduvannustega (200 mg üks kord ööpäevas) suurenes rosuvastatiini $C_{\max}$ 3,2 korda ja AUC 2,7 korda, mistõttu võib suurened rosuvastatiini kõrvaltoimete risk. Rosuvastatiini $T_{\max}$ ja $t_{1/2}$ ei muutunud. Momelotiniibi toime võib suurened teiste tundlike BCRP substraatide, sh sulfasalasiini ekspositsioon.

Momelotiniib võib inhibeerida P-gp-d soolestikus ja suurendada P-gp substraatide ekspositsiooni. Seetõttu peab olema ettevaatlik momelotiniibi manustamisel koos kitsa terapeutilise indeksiga P-gp substraatidega.

Momelotiniib võib inhibeerida orgaaniliste kationide transporter 1 (OCT1). Momelotiniibi aktiivne metaboliit M21 võib inhibeerida mitme ravimi ja toksiliste ühendite ekstrusiooni transporter 1 (*multidrug and toxic compound extrusion transporter 1*, MATE1). Momelotiniibi ja M21 ei ole hinnatud MATE2-K inhibeerimise suhtes. Seetõttu peab olema ettevaatlik momelotiniibi manustamisel koos OCT1, MATE1 ja MATE2-K tundlike substraatidega (nt metformiin).

CYP450 substraadid

Momelotiniib võib indutseerida CYP1A2 ja CYP2B6 ning inhibeerida CYP2B6. Seetõttu peab kitsa terapeutilise indeksiga või tundlike CYP1A2 (nt teofülliin, tisanidiin) või CYP2B6 substraatravimite (nt tsüklofosfamiid) koos momelotiniibiga manustamisel olema ettevaatlik.

Hormonaalsed kontratseptiivid

Momelotiniibi korduvannustel ei olnud mõju tundliku CYP3A substraadi midasolaami ekspositsioonile. Siiski ei saa täielikult välistada teiste PXR (*pregnane X receptor*) reguleeritavate ensüümide (peale CYP3A4) indutseerimise riski ning väheneda võib samaaegselt manustatavate süsteemse toimega hormonaalsete kontratseptiivide efektiivsus (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon

Rasestumisvõimelistel naistel on soovitatav Omjjara saamise ajal rasestumisest hoiduda. Praegu ei ole teada, kas Omjjara võib vähendada süsteemselt toimivate hormonaalsete kontratseptiivide efektiivsust, seetõttu peavad süsteemselt toimivaid hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavad naised lisaks kasutama barjäärimeetodit ravi ajal ja vähemalt 1 nädala jooksul pärast Omjjara viimast annust (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Rasedus

Momelotiniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud embrüo/loote toksilisust ekspositsioonide juures, mis on väiksemad soovitatava annuse kasutamisel inimesel saavutatavast ekspositsioonist (vt lõik 5.3). Toimemehhanismi põhjal võib Omjjara põhjustada lootekahjustust. Omjjara kui JAK-inhibiitori puhul on näidatud, et see põhjustab embrüo/loote suremust ja teratogeensust tiinetel rottidel ja küülikutel kliiniliselt oluliste ekspositsioonide puhul. Omjjara on raseduse ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Kui Omjjarat kasutatakse raseduse ajal või kui patsient rasestub selle ravimi võtmise ajal, peab ta ravi lõpetama ning teda tuleb teavitada võimalikust ohust lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas momelotiniib/metaboliidid erituvad rinnapiima. Momelotiniibi leidus ravitud emasloomade poolt imetatavate rotipoegade organismis, mis põhjustas järglastel kõrvaltoimeid (vt lõik 5.3). Riski imetatavale lapsele ei saa välistada. Omjjara on imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Puuduvad andmed momelotiniibi toime kohta meeste või naiste fertiilsusele. Loomkatsetes oli momelotiniibil isaste ja emaste rottide fertiilsust kahjustav toime (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Omjjara mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet, tekkida võib pearinglus või hägune nägemine. Patsiendid, kellel tekib Omjjara võtmise järgselt pearinglus või hägune nägemine, peavad autojuhtimisel või masinate käsitsemisel olema ettevaatlikud (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Järgnevalt (tabelis 2) on esitatud andmed Omjjara ohutuse kohta, mida hinnati kolmes randomiseeritud aktiivkontrolliga mitmekesuselises uuringus müelofibroosiga täiskasvanutel (MOMENTUM, SIMPLIFY-1 ja SIMPLIFY-2). Patsientide seas, kes said kliiniliste uuringute randomiseeritud raviperioodil Omjjarat 200 mg ööpäevas (n = 448), olid kõige sagedamad kõrvaltoimed kõhulahtisus (23%), trombotsütopeenia (21%), iiveldus (17%), peavalu (13%), pearinglus (13%), väsimus (12%), asteenia (11%), kõhuvalu (11%) ja köha (10%).

Kõige sagedamini esinenud raske kõrvaltoime (≥ 3 . aste) oli trombotsütopeenia (12%). Kõige sagedam Omjjaraga ravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoime oli trombotsütopeenia (2,5%). Kõige sagedam kõrvaltoime, mille tõttu oli vaja annust vähendada ja/või ravi katkestada, oli trombotsütopeenia (7%).

Kõrvaltoimete tabelloetelu

Järgmised kõrvaltoimed on tuvastatud 448 patsiendil, kes said kliinilistes uuringutes Omjjarat keskmiselt 24 kuu vältel (vt lõik 5.1). Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt:

Väga sage: $\geq 1/10$

Sage: $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$

Aeg-ajalt: $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$

Harv: $\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$

Teadmata: ei saa olemasolevate andmete põhjal hinnata

Tabel 2. III faasi uuringutes müelofibroosiga täiskasvanutel teatatud kõrvaltoimete kokkuvõte

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemis-sageduse kategooria
Infektsioonid ja infestatsioonid	Kuseteede infektsioon, ülemiste hingamisteede infektsioon, pneumoonia, nasofarüüngiit, COVID-19, tsüstiit, bronhiit, huuleherpes, sinusiit, võõtohatis, tselluliit, hingamisteede infektsioon, sepsis, alumiste hingamisteede infektsioon, suuõõne kandidiaas, nahainfektsioon, gastroenteriit	Sage

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemis-sageduse kategooria
	COVID-19 pneumoonia	Aeg-ajalt
Vere ja lümfisüsteemi häired	Trombotsütopeenias ^a	Väga sage
	Neutropeenias ^b	Sage
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus ^c	Teadmata
Ainvahetus- ja toitumishäired	B1-vitamiini puudus	Sage
Närvisüsteemi häired	Pearinglus, peavalu	Väga sage
	Sünkoop, perifeerne neuropaatia ^d , paresteesia	Sage
Silma kahjustused	Hägune nägemine	Sage
Kõrva ja labürindi kahjustused	Vertiigo	Sage
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon, hematoom, õhetus	Sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Kõha	Väga sage
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus, kõhuvalu, iiveldus	Väga sage
	Oksendamine, kõhukinnisus	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve ^e	Sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Artralgia, jäsemevalu	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenias, väsimus	Väga sage
	Püreksias	Sage
Uuringud	Alaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine	Sage
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Kontusioon	Sage

^a Trombotsütopeenias sisaldab trombotsüütide arvu vähenemist.

^b Neutropeenias sisaldab neutrofiilide arvu vähenemist.

^c Turuletulekujärgselt kogutud kõrvaltoimetest.

^d Perifeerne neuropaatia sisaldab perifeerset sensoorset neuropaatiat, perifeerset motoorset neuropaatiat, perifeerset neuropaatiat, perifeerset sensorimotoorset neuropaatiat, neuralgiat ja polüneuropaatiat.

^e Lööve sisaldab makulopapuloosset löövet, erütematoosset löövet, ravimlöövet, follikulaarset löövet, makuloosset löövet ja pustuloosset löövet.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid

Kolmes randomiseeritud kliinilises uuringus olid kõige sagedamad infektsioonid kuseteede infektsioon (6%), ülemiste hingamisteede infektsioon (4,9%), pneumoonia (3,6%), nasofarüngiit (2,9%), COVID-19 (2,7%), tsüstiit (2,7%), bronhiit (2,5%) ja huuleherpes (2,5%). Enamik infektsioone olid kerged või mõõdukad; kõige sagedamini teatatud rasked (≥ 3 . aste) infektsioonid olid pneumoonia, sepsis, kuseteede infektsioon, tselluliit, COVID-19 pneumoonia, COVID-19, võõtohatis, tsüstiit ja nahainfektsioon. Infektsiooni tõttu lõpetas ravi 2% patsientidest (9/448). Surmlõppega infektsioonidest teatati 2,2%-l (10/448) patsientidest (kõige sagedamini COVID-19 ja COVID-19 pneumoonia).

Trombotsütopeenia

Kolmes randomiseeritud kliinilises uuringus tekkis trombotsütopeenia 21%-l (94/448) Omjjaraga ravitud patsientidest; 12%-l (54/448) Omjjaraga ravitud patsientidest tekkis raske trombotsütopeenia (≥ 3 . aste). Trombotsütopeenia tõttu lõpetas ravi 2,5% patsientidest (11/448).

Trombotsütopeenia

Kolmes randomiseeritud kliinilises uuringus tekkis trombotsütopeenia 21%-l (94/448) Omjjaraga ravitud patsientidest; 12%-l (54/448) Omjjaraga ravitud patsientidest tekkis raske trombotsütopeenia (≥ 3 . aste). Trombotsütopeenia tõttu lõpetas ravi 2,5% patsientidest (11/448).

Perifeerne neuropaatia

Kolmes randomiseeritud kliinilises uuringus tekkis perifeerne neuropaatia 8,7%-l (39/448) Omjjaraga ravitud patsientidest. Enamik juhte olid kerged või mõõdukad, 39 juhust üks oli raske (≥ 3 . aste). Perifeerse neuropaatia tõttu lõpetas ravi 0,7% patsientidest (3/448).

ALAT-i/ASAT-i aktiivsuse suurenemine

Kolmes randomiseeritud kliinilises uuringus tekkis ALAT-i ja ASAT-i aktiivsuse suurenemine esmakordselt või süvenes (kõik astmed) vastavalt 20%-l (88/448) ja 20%-l (90/448) Omjjaraga ravitud patsientidest; 3. ja 4. astme aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine tekkis vastavalt 1,1%-l (5/448) ja 0,2%-l (1/448) patsientidest. Kliinilistes uuringutes Omjjaraga ravitud müelofibroosiga patsientidel on teatatud pöörduvast ravimindutseeritud maksakahjustusest.

Lööve

Turuletulekujärgselt on teatatud haiglaravi vajanud lööbe juhtudest (sealhulgas multiformne erüteem ja toksilise epidermaalse nekrolüüsi [TEN] juht).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise kahtluse korral tuleb patsienti jälgida kõrvaltoimete või toimete nähtude või sümptomite suhtes ja rakendada viivitamatult sobivaid standardravi meetmeid. Edasine ravi toimub vastavalt kliinilisele vajadusele. Hemodialüüsi puhul ei ole oodata momelotiniibi eliminatsiooni suurenemist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EJ04

Toimemehhanism

Momelotiniib ja selle põhiline tsirkuleeriv metaboliit inimesel (M21) on metsikut tüüpi Janus-kinaaside 1 ja 2 (JAK1/JAK2) ning mutantse JAK2^{V617F} inhibiitorid, mis soodustavad mitmete hematopoeesiks ja immuunfunktsiooniks tähtsate tsütokiinide ja kasvufaktorite signaaliülekanne. JAK1 ja JAK2 värbavad ja aktiveerivad STAT (*signal transducer and activator of transcription*)

valke, mis kontrollivad põletikku, hematopoeesi ja immuunregulatsiooni mõjutavat geenitranskriptsiooni. Müelofibroos on müeloproliferatiivne kasvaja, mis on seotud konstitutiivse aktivatsiooni ja düsreguleeritud JAK signaaliülekandega, mis soodustab põletiku suurenemist ja aktiiviin A 1. tüüpi retseptori (ACVR1), mida tuntakse ka aktiiviini retseptori sarnase kinaas 2-na (ALK-2), hüperaktivatsiooni. Lisaks on momelotiniib ja M21 ACVR1 otsesed inhibiitorid, mis vähendab veelgi maksa heptsidiini ekspressiooni, mille tulemusena suureneb raua saadavus ja erütrotsüütide tootmine. Momelotiniib ja M21 inhibeervad potentsiaalselt veel kinaase, milleks on näiteks teised JAK perekonna liikmeid, κ B kinaasi inhibiitor (IKK), interleukiin-1 retseptoriga seotud kinaas 1 (IRAK1) ja teised.

Farmakodünaamilised toimed

Momelotiniib inhiberib tsütokiini indutseeritud STAT3 fosforüülimist müelofibroosiga patsientidelt saadud täisveres ja inhiberib heptsidiini. STAT3 fosforüülimise inhibeermine oli maksimaalne 2 tundi pärast momelotiniibi manustamist ning inhibeermine püsis vähemalt 6 tundi. Tsirkuleeriva heptsidiini akuutset ja püsivat vähenemist täheldati 24-nädalase uuringu kestel, mis oli seotud raua- ja hemoglobiinisalduse suurenemisega, momelotiniibi manustamise järgselt müelofibroosiga patsientidele.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Momelotiniibi efektiivsust müelofibroosiga patsientide ravis hinnati kahes randomiseeritud III faasi uuringus MOMENTUM ja SIMPLIFY-1.

Müelofibroosiga patsiendid, keda on ravitud ruksolitiniibiga

MOMENTUM oli topeltpime 2:1 randomiseeritud aktiivkontrolliga III faasi uuring, kus osales 195 müelofibroosiga sümptomaatilist ja aneemilist patsienti, keda oli eelnevalt ravitud JAK-inhibiitoriga. Kõik patsiendid olid saanud ruksolitiniibi ja 4,6% patsientidest oli saanud ka fedratiniibi; eelnev ravi JAK-inhibiitoriga kestis ≥ 90 päeva või ≥ 28 päeva juhul, kui ravi katkestati erütrotsüütide ülekannete vajaduse või 3. või 4. astme trombotsütoopenia, aneemia või hematoomi tõttu. Patsiendid said ravi Omjjaraga 200 mg üks kord ööpäevas või danasooliga 300 mg kaks korda ööpäevas 24 nädala jooksul, millele järgnes avatud ravi Omjjaraga. Kaks esmast efektiivsuse tulemusnäitajat olid patsientide protsent, kellel sümptomite üldskoor (*total symptom score*, TSS) vähenes 50% või rohkem ravi algusest kuni 24. nädalani (mõõdetuna müelofibroosi sümptomite hindamise vormi [*Myelofibrosis Symptom Assessment Form*, MFSAF] v4.0 alusel), ning patsientide protsent, kes ei sõltunud 24. nädalal ülekannetest (*transfusion independent*, TI) (määratleti kui ülekannete puudumist ja kõiki hemoglobiinisalduse väärtusi ≥ 8 g/dl 12 nädala jooksul enne 24. nädalat). Põhiline teisene tulemusnäitaja hindas uuritavate protsenti, kellel vähenes põrna maht $\geq 35\%$ võrra ravi algusest kuni 24. nädalani.

Vastavalt uuringusse sobivuse kriteeriumidele olid patsiendid sümptomaatilised MFSAF TSS-iga ≥ 10 punkti skriiningul (ravieelne keskmine MFSAF TSS oli 27) ja aneemilised hemoglobiinisalduse (Hb) väärtustega < 10 g/dl. MFSAF igapäevaselt täidetavasse päevikusse koguti müelofibroosi põhilised sümptomid: öine higistamine, ebamugavustunne kõhupiirkonnas, valu vasaku roidekaare all, väsimus, varajase täistunde teke, sügelus ja luuvalu. Inaktiivsuse punkt jäeti TSS-i kalkulatsioonist välja. Kõiki MFSAF v4.0 sümptomeid mõõdeti skaalal 0 (puudub) kuni 10 (halvim kujuteldav). Sobivatel patsientidel pidi ravieelselt esinema ka põrna suurenemine ja minimaalne ravieelne trombotsüütide arv $25 \times 10^9/l$.

Patsiendid olid saanud eelnevat ravi JAK-inhibiitoriga ja selle kestuse mediaan oli 99 nädalat. Vanuse mediaan oli 71 aastat (vahemik 38...86 aastat); 79% olid 65-aastased või vanemad ja 31% 75-aastased või vanemad ning 63% olid meessoost. Kuuekümmne neljal protsendil (64%) patsientidest esines primaarne müelofibroos, 19%-l tõelise polütsüteemia järgne müelofibroos ja 17%-l essentsiaalse trombotsütoemia järgne müelofibroos. Viiel protsendil (5%) patsientidest oli keskmine-1 risk ja 57%-l keskmine-2 risk ning 35%-l oli kõrge riskiga haigus, mis määrati kindlaks dünaamilise rahvusvahelise prognostilise hindamissüsteemi (*Dynamic International Prognostic Scoring System*, DIPSS) alusel. Kuuteistkümmel protsendil (16%) patsientidest oli raske

trombotsütopeeniat (määratleti kui trombotsüütide arvu alla $50 \times 10^9/l$). Neljakümne kaheksal protsendil (48%) patsientidest oli raske aneemia (määratleti kui Hb algväärtusi $< 8 \text{ g/dl}$). 8 nädala jooksul enne uuringusse kaasamist oli 79%-le tehtud erütrotsüütide ülekandeid. Ravieelselt ei sõltunud 13% ja 15% vastavalt Omjjara ja danasooliga ravitud patsientidest ülekannetest (ülekandeid ei tehtud ja kõik hemoglobiinisalduse väärtused olid $\geq 8 \text{ g/dl}$ 12 nädala jooksul enne ravi alustamist). Hb algväärtuse mediaan oli 8,0 g/dl (vahemik 3,8...10,7 g/dl) ja trombotsüütide arvu mediaan $96 \times 10^9/l$ (vahemik $24 \times 10^9/l$ kuni $733 \times 10^9/l$). Ravieelne palpeeritav põrna pikkuse mediaan oli 11,0 cm vasaku roidekaare servast allpool; põrna mahu mediaan (mõõdetuna magnetresonantstomograafia [MRT] või kompuutertomograafia [KT] uuringul) oli 2105 cm^3 (vahemik 609...9717 cm^3).

24. nädalal saavutas oluliselt suurem protsent Omjjaraga ravitud patsiente TSS-i vähenemise 50% või rohkem võrreldes algväärtusega (paremus, üks esmastest tulemusnäitajatest) ja põrna mahu vähenemise 35% või rohkem võrreldes algväärtusega (paremus, üks teisestest tulemusnäitajatest) (tabel 3).

Tabel 3. 24. nädalal sümptomite vähenemise ja põrna mahu vähenemise saavutanud patsientide protsent (MOMENTUM)

	Omjjara n = 130	Danasool n = 65
Patsiendid, kelle TSS vähenes 50% või rohkem, n (%)	32 (25%)	6 (9%)
Ravierinevus ^a (95% CI)	16% (6; 26)	
p-väärtus (paremus)	0,0095	
Patsiendid, kelle põrna maht vähenes 35% või rohkem, n (%)	29 (22%)	2 (3%)
Ravierinevus ^a (95% CI)	18% (10; 27)	
p-väärtus (paremus)	0,0011	

TSS = sümptomite üldskoor; CI = usaldusvahemik.

^a Paremus põhines stratifitseeritud Cochran-Manteli-Haenszeli testil.

Ülekannetest sõltumatuse (määratleti kui ülekannete puudumist ja kõiki hemoglobiinisalduse väärtusi $\geq 8 \text{ g/dl}$ 12 nädala jooksul enne 24. nädalat) oli 24. nädalal saavutanud arvuliselt suurem protsent Omjjaraga ravitud patsiente (30%; 39/130) võrreldes danasooliga (20%; 13/65).

Müelofibroosiga patsiendid, kes ei ole varem JAK-inhibiitoriga ravi saanud

SIMPLIFY-1 oli topeltpime randomiseeritud aktiivkontrolliga uuring, kus osales 432 müelofibroosiga patsienti, kes ei olnud eelnevalt JAK-inhibiitorit saanud. *Post-hoc* analüüsid viidi läbi 181 patsiendiga alarühmas, kellel oli mõõdukas kuni raske aneemia (Hb $< 10 \text{ g/dl}$). Ravieelsed tunnused ja efektiivsustulemused on toodud selle alarühma kohta.

Kogu uuringupopulatsioonis oli esmane efektiivsuse tulemusnäitaja patsientide protsent, kes olid 24. nädalal saavutanud põrna mahuvähenemise 35% või rohkem. Teised tulemusnäitajad olid modifitseeritud müeloproliferatiivse kasvaja sümptomite hindamise vormi (*Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form*, MPN-SAF) TSS vastuse määr 24. nädalal (määratleti kui patsientide protsenti, kellel TSS vähenes 50% või rohkem ravi algusest kuni 24. nädalani) ja sõltumatus ülekannetest 24. nädalal (määratleti kui ülekannete puudumist ja kõiki hemoglobiinisalduse väärtusi $\geq 8 \text{ g/dl}$ 12 nädala jooksul enne 24. nädalat).

Vastavalt uuringusse sobivuse kriteeriumidele mõõdeti patsiendi TSS vastust modifitseeritud MPN-SAF v2.0 päeviku alusel (ravieelne keskmine MPN-SAF TSS oli 19). Inaktiivsuse punkt jäeti TSS-i kalkulatsioonist välja. Sobivate patsientidel pidi ravieelselt esinema ka põrna suurenemine ja minimaalne ravieelne trombotsüütide arv $50 \times 10^9/l$.

Aneemilises alarühmas oli vanuse mediaan 68 aastat (vahemik 25...86 aastat); 67% patsientidest olid

üle 65-aastased ja 19% 75-aastased või vanemad ning 59% olid meessoost. Kuuekümmel kolmel protsendil (63%) patsientidest esines primaarne müelofibroos, 13%-l tõelise polütsüteemia järgne müelofibroos ja 24%-l essentsiaalse trombotsüteemia järgne müelofibroos. Neljal protsendil (4%) patsientidest oli keskmine-1 risk ja 25%-l keskmine-2 risk ning 71%-l oli kõrge riskiga haigus, mis määrati kindlaks rahvusvahelise prognostilise hindamissüsteemi (*International Prognostic Scoring System*, IPSS) alusel. Selles uuringus oli 42%-l patsientidest mõõdukas kuni raske aneemia (määratleti kui Hb algväärtusi < 10 g/dl). 8 nädala jooksul enne uuringusse kaasamist oli 55%-le tehtud erütrotsüütide ülekandeid. Ravieelselt ei sõltunud 29% ja 44% vastavalt Omjjara ja ruksolitiniibiga ravitud patsientidest ülekannetest (ülekandeid ei tehtud ja kõik hemoglobiinisalduse väärtused olid ≥ 8 g/dl 12 nädala jooksul enne ravi alustamist). Hb algväärtuse mediaan oli 8,8 g/dl (vahemik 6...10 g/dl) ja ravieelne trombotsüütide arvu mediaan $193 \times 10^9/l$ (vahemik $54 \times 10^9/l$ kuni $2865 \times 10^9/l$). Ravieelne palpeeritav põrna pikkuse mediaan oli 12,0 cm vasaku roidekaare servast allpool; põrna mahu mediaan (mõõdetuna MRT või KT uuringul) oli 1843 cm³ (vahemik 352...9022 cm³). Uuringu kogupopulatsioonis olid ravieelsed tunnused sarnased aneemilise alarühmaga, välja arvatud aneemia raskus ja ülekannete vajadus.

Patsiendid said ravi Omjjaraga 200 mg ööpäevas või ruksolitiniibi kohandatud annusega kaks korda ööpäevas 24 nädala jooksul, millele järgnes avatud ravi Omjjaraga ilma ruksolitiniibi annust muutmata. Omjjara efektiivsus uuringus SIMPLIFY-1 põhines põrna mahu vähenemisel (35% või rohkem) *post-hoc* analüüsil aneemiaga patsientide alarühmas (Hb väärtused < 10 g/dl) (tabel 4). Selles alarühmas oli 24. nädalal TSS-i vähenemise 50% või rohkem saavutanud arvuliselt väiksem protsent Omjjaraga ravitud patsiente (25%) võrreldes ruksolitiniibiga (36%).

Tabel 4. 24. nädalal põrna mahu vähenemise saavutanud patsientide protsent aneemilises alarühmas (SIMPLIFY-1)

	Omjjara n = 86	Ruksolitiniib n = 95
Patsiendid, kelle põrna maht vähenes 35% või rohkem, n (%) (95% CI)	27 (31%) (22; 42)	31 (33%) (23; 43)

Uuringu kogupopulatsioonis oli 24. nädalal patsientide protsent, kas saavutasid põrna mahu vähenemise 35% või rohkem võrreldes ravieelsega (mittehalvumus, esmane tulemusnäitaja), Omjjara puhul 27% ja ruksolitiniibi puhul 29% (ravierinevus 9%; 95% CI: 2, 16, p-väärtus: 0,014).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Omjjaraga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta müelofibroosi ravi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub momelotiniib kiiresti ja maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) saabub 3 tunni jooksul pärast annuse manustamist; ekspositsiooni väärtused plasmas suurenesid vähem kui proportsionaalselt annusega, eriti 300 mg ületavate annuste puhul. Kliinilises uuringus müelofibroosiga patsientidel oli 200 mg kasutamisel üks kord ööpäevas tasakaalukontsentratsioonil momelotiniibi keskmine C_{max} (% CV) 479 ng/ml (61%) ja AUC_{tau} 3288 ng×h/ml (60%).

Ravimi manustamisel tervetele vabatahtlikele pärast väikese ja suure rasvasisaldusega einet oli momelotiniibi C_{max} vastavalt 38% ja 28% suurem ning AUC vastavalt 16% ja 28% suurem kui ravimi manustamisel tühja kõhuga. Need ekspositsiooni muutused ei olnud kliiniliselt olulised.

Jaotumine

Inimestel on momelotiniibi seonduvus plasmavalkudega ligikaudu 91%. Populatsiooni farmakokineetika põhjal oli momelotiniibi keskmine näiv jaotusruumala tasakaaluseisundis 984 l müelofibroosiga patsientidel, kes said momelotiniibi 200 mg üks kord ööpäevas, mis viitab laialdasele jaotumisele kudedesse.

Biotransformatsioon

In vitro hindamise põhjal metaboliseerub momelotiniib valdavalt mitmete CYP ensüümide vahendusel, mille osakaal on järgmine: CYP3A4 (36%), CYP2C8 (19%), CYP2C19 (19%), CYP2C9 (17%) ja CYP1A2 (9%). M21 on aktiivne inimesel leiduv metaboliit, mis moodustab ligikaudu 40% lähteühendi farmakoloogilisest aktiivsusest ja mille teke hõlmab biotransformatsiooni CYP ensüümide poolt, millele järgneb metabolism aldehyüdoksüdaasi vahendusel. Keskmine M21 ja momelotiniibi suhe AUC osas jäi vahemikku 1,4...2,1.

Eritumine

Pärast momelotiniibi 200 mg suukaudse annuse manustamist oli momelotiniibi keskmine terminaalne poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) ligikaudu 4...8 tundi; M21 poolväärtusaeg oli sarnane. Kliinilise uuringu põhjal oli müelofibroosiga patsientidel momelotiniibi näiv kogukliirens (CL/F) 103 l/h.

Momelotiniibi eliminatsioon toimub peamiselt metabolismi teel, millele järgneb eritumine roojaga. Pärast [^{14}C]-märgistatud momelotiniibi suukaudse üksikannuse manustamist tervetele meessoost uuritavatele eritus 69% radioaktiivsusest roojaga (13% annusest muutumatul kujul momelotiniibina) ja 28% uriiniga (< 1% annusest muutumatul kujul momelotiniibina).

Ravimi koostoimepotentsiaali hindamine *in vitro* (vt ka lõik 4.5)

Momelotiniibi toime teistele ravimitele

Momelotiniibi toime UDP-glükuronosültransferaasile (UGT)

Kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides on momelotiniib UGT1A1 ja UGT1A9 inhibiitor, kuid selle kliiniline tähtsus on teadmata. Momelotiniib ja selle põhiline tsirkuleeriv metaboliit ei ole kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides teiste isovormide (UGT1A3/4/6 ja 2B7) inhibiitorid.

Momelotiniibi toime CYP450 ensüümidele

Kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides ei kaasne momelotiniibi ega põhilise tsirkuleeriva metaboliidi M21-ga CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2D6 inhibeerimise ohtu.

Momelotiniibi toime ravimite transporteritele

In vitro andmed näitavad, et kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides inhibeerib momelotiniib OCT1 ja aktiivne metaboliit M21 inhibeerib MATE1. Momelotiniibi ega M21 ei ole hinnatud MATE2-K inhibeerimise suhtes.

In vitro andmed näitavad, et kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides ei inhibeeri momelotiniib ega selle aktiivne metaboliit M21 järgmisi transportereid: orgaaniliste anioonide transporter 1 ja 3 (OAT1, OAT3) ja OCT2.

Momelotiniibi toime hormonaalsetele kontratseptiividele

Momelotiniibi korduvannustel ei olnud mõju tundliku CYP3A substraadi midasolaami ekspositsioonile. Siiski ei saa täielikult välistada teiste PXR (*pregnane X receptor*) reguleeritavate ensüümide (peale CYP3A4) indutseerimise riski ning väheneda võib samaaegselt manustatavate süsteemse toimega hormonaalsete kontratseptiivide efektiivsus (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Patsientide erirühmad

Vanus, kehakaal, sugu ja rass

Tervetelt uuritavatelt saadud ekspositsiooni (AUC) andmete põhjal ei ole sool ja rassil (europiidne rass vs. asiaadid) kliiniliselt olulist mõju momelotiniibi farmakokineetikale. Patsientide populatsiooni farmakokineetilise analüüsi eksperimentaalsed tulemused ei näidanud vanuse, kehakaalu ega soo mõju momelotiniibi farmakokineetikale.

Maksakahjustus

Mõõduka (Childi-Pugh' klass B) ja raske (Childi-Pugh' klass C) maksakahjustusega uuritavatel suurenes momelotiniibi AUC vastavalt 8% ja 97% võrreldes normaalse maksafunktsiooniga uuritavatega (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogenees/mutagenees

Momelotiniib ei olnud hiirtel ja rottidel kartsinogeenne ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid kuni 12 ja 17 korda suuremad kliinilise ekspositsiooni tasemest 200 mg üks kord ööpäevas manustamisel momelotiniibi ja inimese põhilise aktiivse metaboliidi M21 (mida hiirte, rottide ja küülikute organismis tekib minimaalselt) kombineeritud AUC põhjal.

Momelotiniib ei olnud mutageenne ega genotoksiline geenimutatsioonide ja kromosoomi aberratsioonide *in vitro* ja *in vivo* testide sarja tulemuste põhjal.

Reproduktsoonitoksilisus

Fertiilsus

Fertiilsusuuringutes manustati momelotiniibi suukaudselt isastele ja emastele rottidele.

Isasloomadel vähenes 25 mg/kg/ööpäevas ja suuremate momelotiniibi annuste (13 korda suuremad ekspositsiooni väärtused kui 200 mg soovitatava ööpäevase annuse manustamisel momelotiniibi ja M21 kombineeritud AUC põhjal) toimel seemnerakkude kontsentratsioon ja liikuvus ning munandite ja seemnepõiekestes kaal, mille tagajärjel vähenes fertiilsus 68 mg/kg/ööpäevas kasutamisel.

Emasloomadel tehtud tähelepanekud hõlmasid munasarjafunktsiooni vähenemist 68 mg/kg/ööpäevas kasutamisel ning tiinuste arvu vähenemist, suurenenud implantatsioonieelset ja -järgset kaotust koos kogu pesakonna kaotusega enamikel loomadel 25 ja 68 mg/kg/ööpäevas kasutamisel. Ekspositsiooni väärtused, mille puhul ei täheldatud kõrvaltoimeid isastele ja emastele rottidele 5 mg/kg/ööpäevas manustamisel, olid ligikaudu 3 korda suuremad kui 200 mg soovitatava ööpäevase annuse kasutamisel (momelotiniibi ja M21 kombineeritud AUC põhjal).

Tiinus

Reproduktsooniuringutes loomadel põhjustas momelotiniibi suukaudne manustamine tiinetele rottidele organogeneesi perioodil toksilist toimet emasloomale 12 mg/kg/ööpäevas manustamisel ning see oli seotud embrüo surma, siseelundite väärarengute ja loodete kaalu vähenemisega; skeletiväärarenguid täheldati annuste 6 ja 12 mg/kg/ööpäevas puhul (ligikaudu 3,5-kordne soovitatav 200 mg ööpäevane annus momelotiniibi ja M21 kombineeritud AUC põhjal). Arenguhäireid ei täheldatud 2 mg/kg/ööpäevas manustamisel ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid samaväärsed 200 mg soovitatava annuse kasutamisel saavutatava ekspositsiooniga (momelotiniibi ja M21 kombineeritud AUC põhjal).

Tiinetel küülikutel põhjustas momelotiniibi suukaudne manustamine organogeneesi perioodil rasket mürgistust emasloomal ja embrüo/loote toksilisuse ilminguid (loote kehakaalu vähenemine, luude hilinenud luustumine ja abort) 60 mg/kg/ööpäevas kasutamisel ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid väiksemad kui 200 mg soovitatava annuse kasutamisel saavutatav ekspositsioon (momelotiniibi ja M21 kombineeritud AUC põhjal).

Suukaudses pre- ja postnataalse arengu uuringus manustati rottidele suukaudselt momelotiniibi alates gestatsioonist kuni laktatsiooni lõpuni. Emaslooma mürgistuse ilminguid, embrüoletaalsust ja vähenenud sünnikaalu täheldati annuste 6 ja 12 mg/kg/ööpäevas kasutamisel. 12 mg/kg/ööpäevas kasutamisel vähenes oluliselt loomapoegade elulemus alates sünnist kuni 4. laktatsioonipäevani ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid sarnased või väiksemad kui soovitatava annuse kasutamisel saavutatav ekspositsioon (momelotiniibi ja M21 kombineeritud AUC põhjal) ning seetõttu loeti see momelotiniibi otseseks toimeks kokkupuute kaudu piimaga.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Mikrokristalliline tselluloos
Laktoosmonohüdraat
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
Magneesiumstearaat
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Propüülgallaat

Tableti kate

Polüvinüülalkohol
Makrogoolid
Titaandioksiid (E171)
Talk
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpudelis, niiskuse eest kaitstult. Desikanti mitte eemaldada. Desikanti mitte alla neelata. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Igas karbis on üks valge suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel, mis on suletud polüpropüleenist lastekindla korgiga ja mille suue on kaetud induktsioonkuumutusega suletud ühepoolse alumiiniumpinnaga kattega. Igas pudelis on 30 õhukese polümeerikattega tabletti, silikageeli desikant ja polüesterspiraal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

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

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25. jaanuar 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Omjjara 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
mometotiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab mometotiniibdivesinikkloriidmonohüdraati koguses, mis vastab 100 mg mometotiniibile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpudelis, niiskuse eest kaitstult. Desikanti mitte eemaldada. Desikanti mitte alla neelata.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1782/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Omjjara 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILT 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Omjjara 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
mometotiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab mometotiniibdivesinikkloriidmonohüdraati koguses, mis vastab 100 mg mometotiniibile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpudelis, niiskuse eest kaitstult. Desikanti mitte eemaldada. Desikanti mitte alla neelata.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1782/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Omjjara 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
mometotiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab mometotiniibdivesinikkloriidmonohüdraati koguses, mis vastab 150 mg mometotiniibile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpudelis, niiskuse eest kaitstult. Desikanti mitte eemaldada. Desikanti mitte alla neelata.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1782/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Omjjara 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILT 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Omjjara 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
mometotiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab mometotiniibdivesinikkloriidmonohüdraati koguses, mis vastab 150 mg mometotiniibile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpudelis, niiskuse eest kaitstult. Desikanti mitte eemaldada. Desikanti mitte alla neelata.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1782/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Omjjara 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
mometotiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab mometotiniibdivesinikkloriidmonohüdraati koguses, mis vastab 200 mg mometotiniibile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpudelis, niiskuse eest kaitstult. Desikanti mitte eemaldada. Desikanti mitte alla neelata.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1782/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Omjjara 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI SILT 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Omjjara 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
mometotiniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab mometotiniibdivesinikkloriidmonohüdraati koguses, mis vastab 200 mg mometotiniibile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpudelis, niiskuse eest kaitstult. Desikanti mitte eemaldada. Desikanti mitte alla neelata.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1782/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Omjjara 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Omjjara 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Omjjara 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
momelotiniib

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Omjjara ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Omjjara võtmist
3. Kuidas Omjjarat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Omjjarat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Omjjara ja milleks seda kasutatakse

Omjjara sisaldab toimeainet momelotiniibi. Momelotiniib on sellist tüüpi ravim, mida nimetatakse *proteiini kinaasi inhibiitoriks*.

Omjjarat kasutatakse suurenenud põrna või teiste haigusest tingitud sümptomite raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on harvaesinev verevähk vorm müelofibroos ning mõõdukas kuni raske aneemia.

Müelofibroosi korral asendub luuüdi armkoega ja see liigitatakse kas:

- primaarseks ehk esmaseks müelofibroosiks, mis tekib inimestel, kellel ei ole varem luuüdiga probleeme olnud, või
- sekundaarseks ehk teiseseks müelofibroosiks, mis tekib inimestel, kellel on mõni teine verevähk, mille tõttu toodetakse organismis liiga suurel hulgal vere punaliblesid (tõelise polütsüteemia järgne müelofibroos) või vereliistakuid ehk trombotsüüte, mis aitavad verel hüübida (essentsiaalse trombotsüteemia järgne müelofibroos).

Kuidas Omjjara toimib

Põrna suurenemine on üks müelofibroosi iseloomulikke tunnuseid. Müelofibroos on luuüdi häire, mille puhul luuüdi asendub armkoega. Kahjustatud luuüdi ei ole enam võimeline tootma piisavalt normaalseid vererakke ja selle tagajärjel tekib põrna märkimisväärne suurenemine. Omjjara blokeerib teatud valkude toime, milleks on Janus-kinaasid (JAK1, JAK2) ja aktiviin A 1. tüüpi retseptor (ACVR1). Nende valkude blokeerimine hoiab ära tsütokiinide ülemäärase tootmise ja vähendab põletikku. Sel viisil vähendab Omjjara põrna suurenemist, aneemiat ja müelofibroosist põhjustatud sümptomeid, nagu palavik, öine higistamine, luuvalu ja kaalulangus.

2. Mida on vaja teada enne Omjjara võtmist

Omjjarat ei tohi võtta

- kui olete momelotiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te ei ole kindel, kas see kehtib teie kohta, **ärge võtke Omjjarat** enne, kui olete nõu pidanud oma arstiga.
- kui te olete rase või toidate last rinnaga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Öelge oma arstile

Enne Omjjara võtmist või ravi ajal Omjjaraga pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on **infektsioon** või esineb sageli infektsioone – infektsiooninähtudeks võivad olla palavik, külmavärinad, köha, hingamiskahjustused, kõhulahtisus, oksendamine, valu või põletustunne urineerimisel.
- kui teil on kaua aega kestnud (krooniline) **B-hepatiit**, sest B-hepatiit võib uuesti aktiivseks muutuda.
- kui teil esineb ebatavalist **veritsust** või nahaaluseid **verevalumeid**, kui pärast vere võtmist püsib veritsus kauem kui tavaliselt või kui teie igemed veritsevad – need võivad olla trombotsüütide (vereliistakud, mis aitavad verel hüübida) madala arvu näht, mida nimetatakse ka trombotsütopeeniaks.
- kui teil on **probleeme maksaga**. Arst võib teile määrata Omjjara väiksema annuse.

Järgnevat on täheldatud ühe teise sarnast tüüpi ravimi kasutamisel reumatoidartriidi raviks: südameprobleemid, trombid ehk verehüübed ja vähk. Pidage enne ravi alustamist või ravi ajal nõu oma arsti või apteekriga:

- kui te olete vanem kui 65 aastat. 65-aastastel ja vanematel patsientidel võib olla suurem oht südameprobleemide, sealhulgas südameinfarkti, ja teatud vähitüüpide tekkeks.
- kui teil on või on olnud probleeme südamega.
- kui teil on või on olnud vähk.
- kui te olete suitsetaja või olete varem suitsetanud.
- kui teil on varem esinenud trombe jalaveenides (süvaveenitromboos) või kopsudes (kopsuarteri trombemboolia) või kui teil on suurem oht nende tekkeks, näiteks kui:
 - teile on hiljuti tehtud suur operatsioon;
 - teie kasutate hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid/hormoonasendusravi;
 - teil või lähisugulasel on diagnoositud vere hüübimishäire.

Teatage viivitamatult oma arstile, kui teil tekib:

- järsku avalduv hingeldus või hingamiskahjustus;
- valu rinnus või ülaseljas;
- jala või käe turse;
- jala valu või hellus;
- jala või käe punetus või värvuse muutus.

Need võivad olla veenitrombide näht.

- kui te märkate uusi nahamoodustisi või olemasolevate moodustiste muutusi. Arst võib soovitada Omjjara võtmise ajal regulaarseid nahauuringuid.

Arst arutab teiega, kas Omjjara on teile sobiv ravim.

Vereanalüüsid

Arst teeb enne ravi ja ravi ajal vereanalüüse, et kontrollida teie vererakkude arvu (punased verelibled, valged verelibled ja vereliistakud) ning maksatalitlust. Vereanalüüside tulemuste põhjal võib arst annust kohandada või ravi lõpetada.

Lapsed ja noorukid

Omjjarat ei tohi anda lastele vanuses alla 18 aasta, sest seda ravimit ei ole antud vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid ja Omjjara

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõdele, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Nende hulka kuuluvad ka taimsed preparaadid ja ravimid, mida saab osta ilma retseptita. See on vajalik sellepärast, et Omjjara võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet. Samuti võivad mõned teised ravimid mõjutada Omjjara toimet.

Eriti tähtis on loetleda kõik ravimid, mis sisaldavad mõnda järgmistest toimeainetest, sest arstil võib olla vaja kohandada Omjjara või teise ravimi annust.

Järgmine ravim võib suurendada Omjjara kõrvaltoimete riski:

- tsüklosporiin (kasutatakse siiriku äratõukereaktsiooni vältimiseks).

Järgmised ravimid võivad vähendada Omjjara tõhusust:

- karbamasepiin (kasutatakse epilepsia- ja krambiraviks);
- fenobarbitaal (kasutatakse epilepsia- ja krambiraviks);
- fenütoiin (kasutatakse epilepsia- ja krambiraviks);
- liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*), mis on taimne preparaat.

Omjjara võib mõjutada teiste ravimite toimet:

- rosuvastatiin (statiin, mis langetab kolesteroolitaset);
- sulfasalasiin (kasutatakse reumatoidartriidi raviks);
- metformiin (kasutatakse veresuhkru taseme langetamiseks);
- teofülliin (kasutatakse hingamisprobleemide raviks);
- tisanadiin (kasutatakse lihasspasmide raviks);
- tsüklofosfamiid (kasutatakse vähiraviks).

Rasedus, imetamine ja viljakus

Omjjarat ei tohi kasutada raseduse ajal. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, siis ärge seda ravimit võtke, sest see võib kahjustada teie last. Pidage nõu oma arstiga.

Kui te olete rasestumisvõimeline naine, peate kasutama väga tõhusaid **rasestumisvastaseid vahendeid** Omjjara võtmise ajal ja jätkama väga tõhusate rasestumisvastaste vahendite kasutamist **vähemalt 1 nädala jooksul** pärast viimast annust. Praegu ei ole teada, kas Omjjara võib vähendada hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite toimet, seetõttu on soovitatav lisaks kasutada barjäärimeetodit ravi ajal ja **vähemalt 1 nädala jooksul** pärast Omjjara viimase annuse võtmist. Arst võib paluda teil enne ravi alustamist teha rasedustesti kinnitamaks, et te ei ole rase.

Kui te rasestute Omjjara võtmise ajal, **võtke viivitamatult ühendust oma arstiga.**

Omjjarat ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal. Ei ole teada, kas see eritub rinnapiima. Ohtu rinnaga toidetavale lapsele ei saa välistada.

Öelge oma arstile enne selle ravimi võtmist, kui te toidate last rinnaga.

Ei ole teada, kas Omjjara mõjutab meeste või naiste viljakust. Loomadel avaldas Omjjara mõju viljakusele. Kui teie või teie partner kavatsete rasestuda, küsige nõu oma arstilt enne selle ravimi võtmist või võtmise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Omjjaral võib olla kõrvaltoimeid, mis mõjutavad autojuhtimise võimet. Kui te tunnete pearinglust või tekib hägune nägemine, siis ärge juhtige autot ega töötage masinatega enne, kui need kõrvaltoimed on taandunud.

Omjjara sisaldab laktoosi ja naatriumi

Omjjara sisaldab laktoosi (piimasuhkur). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Omjjarat võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju ravimit võtta

Omjjara soovitatav algannus on 200 mg suukaudselt üks kord ööpäevas.

Kui teil on probleeme maksaga, võib arst soovitada väiksemat annust.

Kui teil tekivad Omjjara võtmise ajal teatud kõrvaltoimed (nagu ebatavaline veritsus või verevalumite teke, kõhulahtisus või iiveldus), võib teie arst soovitada väiksemat annust või ravi katkestada või lõpetada (vt lõik 4).

Kuidas ravimit võtta

Võtke Omjjarat iga päev samal kellajal, koos toiduga või ilma.

Kui kaua ravimit võtta

Jätkake Omjjara võtmist senikaua, kui arst soovitab. See on pikaajaline ravi.

Arst jälgib regulaarselt teie seisundit veendumaks, et ravi avaldab soovitud toimet.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kui kaua Omjjarat võtta, pidage nõu oma arstiga.

Kui te võtate Omjjarat rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate kogemata rohkem Omjjarat kui arst on määranud, **võtke** viivitamatult **ühendust oma arstiga**.

Kui te unustate Omjjarat võtta

Võtke lihtsalt järgmine annus ettenähtud ajal järgmisel päeval. Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Omjjara võtmise

Ärge lõpetage Omjjara võtmist, välja arvatud juhul, kui olete selles kokku leppinud oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui teil ilmnevad murettekitavad kõrvaltoimed, **pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega**.

Tõsised kõrvaltoimed

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised. Kui teil tekivad järgmised tõsised kõrvaltoimed, otsige viivitamatult arstiabi enne järgmise ettenähtud annuse võtmist.

Väga sagedad kõrvaltoimed

Võivad tekkida **rohkem kui ühel** inimesel **10-st**:

- infektsioonid – infektsiooninähtudeks võivad olla palavik, külmavärinad, köha, hingamisraskused, kõhulahtisus, oksendamine, valu või põletustunne urineerimisel;
- madal vereliistakute arv (*trombotsütopeenia*), mille tõttu võivad tekkida tavalisest kauem püsivad verevalumid või veritsus, kui te ennast vigastate.

Teised kõrvaltoimed

Järgnevalt on loetletud muud võimalikud kõrvaltoimed:

Väga sagedad kõrvaltoimed

Võivad tekkida **rohkem kui ühel** inimesel **10-st**:

- pearinglus;
- peavalu;
- köha;
- kõhulahtisus;
- iiveldus;
- kõhuvalu;
- nõrkustunne (*asteenia*);
- väsimus (*kurnatus*).

Sagedad kõrvaltoimed

Võivad tekkida **kuni ühel** inimesel **10-st**:

- teatud tüüpi vere valgeliblede madal arv (*neutropeenia*), mille tõttu võib suurenedada infektsioonioht;
- B1-vitamiini (*tiamiin*) puudus, mis võib põhjustada isutust, energiapuudust, ärrituvust;
- tuimus, surisemine või nõrkus käsivartes, labakätes, jalgades või labajalgades (*perifeerne neuropaatia*);
- ebanormaalne surisemistunne (*paresteesia*);
- minestamine (*süinkoop*);
- pöörlemistunne (*vertiigo*);
- hägune nägemine;
- järsku tekkiv näo, kaela ja rinnaesise punetus (*õhetus*);
- piirdunud nahaalune verevalum (*hematoom*);
- madal vererõhk, mis võib põhjustada peapöörituse teket püstitõusmisel (*hüpotensioon*);
- kõhukinnisus;
- oksendamine;
- lööve (naha punetus, turse või valu);
- liigesevalu (*artralgia*);
- valu jäsemetes, labakätes või -jalgades;
- palavik (*püreksia*);
- muutused vereanalüüsides tulemustes (*alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ja aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine*). Need võivad olla maksaprobleemide ilmingud;
- põrutus (*kontusioon*).

Muud teatatud kõrvaltoimed (sagedus teadmata)

- allergilised reaktsioonid (*ülitundlikkus*)

Öelge oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui mõni ülalloetletud kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või häirivaks või kui te märkate mis tahes kõrvaltoimeid, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Omjjarat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudeli sildil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpudelis, niiskuse eest kaitstult. Ärge desikanti eemaldage. Ärge desikanti alla neelake. See ravim ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Omjjara sisaldab

Toimeaine on momelotiniib.

- Üks 100 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab momelotiniibdivesinikkloriidmonohüdraati koguses, mis vastab 100 mg momelotiniibile.
- Üks 150 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab momelotiniibdivesinikkloriidmonohüdraati koguses, mis vastab 150 mg momelotiniibile.
- Üks 200 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab momelotiniibdivesinikkloriidmonohüdraati koguses, mis vastab 200 mg momelotiniibile.
- Teised koostisosad on:
Tableti sisu: mikrokristalliline tselluloos, laktoosmonohüdraat, naatriumtärklisglükolaat (tüüp A), magneesiumstearaat, kolloidne veevaba ränidioksiid ja propüülgallaat.
Tableti kate: värvaine Opadry II brown, mis sisaldab polüvinüülalkoholi, makrogoolid, titaandioksiid (E171), talk, kollane raudoksiid (E172) ja punane raudoksiid (E172).

Vt lõik 2 Omjjara sisaldab laktoosi ja naatriumi.

Kuidas Omjjara välja näeb ja pakendi sisu

Omjjara 100 mg õhukese polümeerikattega tabletid on ümmargused pruunid tabletid, mille ühel küljel on pimeetrükis allajoonitud „M“ ja teisel küljel „100“.

Omjjara 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kolmnurgakujulised pruunid tabletid, mille ühel küljel on pimeetrükis allajoonitud „M“ ja teisel küljel „150“.

Omjjara 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kapslikujulised pruunid tabletid, mille ühel küljel on pimetrükis allajoonitud „M“ ja teisel küljel „200“.

Omjjara õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval hermeetiliselt suletud ja lastekindla korgiga valges pudelis. Igas pudelis on 30 tabletti, silikageeli desikant ja polüesterspiraal ning see on pakendatud pappkarpi.

Müügiloo hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Portugal

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 ehf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

Infoleht on viimati uuendatud KK/AAAA

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

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

România
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

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

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