

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Omjjara 100 mg compresse rivestite con film
Omjjara 150 mg compresse rivestite con film
Omjjara 200 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Omjjara 100 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene momelotinib dicloridrato monoidrato, equivalente a 100 mg di momelotinib.

Eccipiente con effetti noti

50,8 mg di lattosio monoidrato per compressa.

Omjjara 150 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene momelotinib dicloridrato monoidrato, equivalente a 150 mg di momelotinib.

Eccipiente con effetti noti

76,1 mg di lattosio monoidrato per compressa.

Omjjara 200 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene momelotinib dicloridrato monoidrato, equivalente a 200 mg di momelotinib.

Eccipiente con effetti noti

101,5 mg di lattosio monoidrato per compressa.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Omjjara 100 mg compresse rivestite con film

Comprese rotonde, di colore marrone, con un diametro di circa 8,7 mm e una "M" sottolineata impressa su un lato e "100" sull'altro lato.

Omjjara 150 mg compresse rivestite con film

Comprese triangolari, di colore marrone, di circa 10,5 x 10,9 mm, con una "M" sottolineata impressa

su un lato e “150” sull’altro lato.

Omjjara 200 mg compresse rivestite con film

Compresse a forma di capsula, di colore marrone, di circa un 7,3 x 15,4 mm, con una “M” sottolineata impressa su un lato e “200” sull’altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Omjjara è indicato per il trattamento della splenomegalia o dei sintomi correlati alla malattia in pazienti adulti con anemia da moderata a severa che sono affetti da mielofibrosi primaria, mielofibrosi post policitemia vera o mielofibrosi post trombocitemia essenziale e che sono naïve agli inibitori della chinasi Janus (JAK) o già trattati con ruxolitinib.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato da medici esperti nell’uso di medicinali antitumorali.

Posologia

Omjjara non deve essere usato in associazione ad altri inibitori di JAK.

La dose raccomandata è di 200 mg una volta al giorno.

Prima di iniziare il trattamento, periodicamente nel corso del trattamento e come clinicamente indicato, devono essere eseguiti emocromo completo e test di funzionalità epatica.

Modifiche della dose

In caso di tossicità ematologiche e non ematologiche devono essere considerate delle modifiche della dose (tabella 1).

Tabella 1: Modifiche della dose in caso di reazioni avverse

Tossicità ematologiche		
Trombocitopenia		Modifica della dose ^a
Conta piastrinica al basale	Conta piastrinica	
$\geq 100 \times 10^9/L$	Da $20 \times 10^9/L$ a $< 50 \times 10^9/L$	Ridurre la dose giornaliera di 50 mg rispetto all’ultima dose somministrata
	$< 20 \times 10^9/L$	Interrompere il trattamento fino a ripristino delle piastrine a $50 \times 10^9/L$. Riprendere Omjjara a una dose giornaliera di 50 mg inferiore rispetto all’ultima dose somministrata ^b
Da $\geq 50 \times 10^9/L$ a $< 100 \times 10^9/L$	$< 20 \times 10^9/L$	Interrompere il trattamento fino a ripristino delle piastrine a $50 \times 10^9/L$. Riprendere Omjjara a una dose giornaliera di 50 mg inferiore rispetto all’ultima dose somministrata ^b
$< 50 \times 10^9/L$	$< 20 \times 10^9/L$	Interrompere il trattamento fino a ripristino delle piastrine al basale. Riprendere Omjjara a una dose giornaliera di 50 mg inferiore rispetto all’ultima dose somministrata ^b

Neutropenia	Modifica della dose^a
ANC $<0.5 \times 10^9/L$	Interrompere il trattamento fino a ANC $\geq 0.75 \times 10^9/L$. Riprendere Omjjara a una dose giornaliera di 50 mg inferiore rispetto all'ultima dose somministrata ^b
Tossicità non ematologiche	
Epatotossicità (a meno di altre cause apparenti)	Modifica della dose^a
ALT e/o AST $>5 \times ULN$ (o $>5 \times$ valore al basale, se valore al basale anomalo) e/o bilirubina totale $>2 \times ULN$ (o $>2 \times$ valore al basale, se valore al basale anomalo)	Interrompere il trattamento fino a AST e ALT $\leq 2 \times ULN$ o al basale e bilirubina totale $\leq 1.5 \times ULN$ o al basale Riprendere Omjjara a una dose giornaliera di 50 mg inferiore rispetto all'ultima dose somministrata ^b Se si riverificano innalzamenti di ALT o AST $>5 \times ULN$, interrompere definitivamente Omjjara
Altre non ematologiche	Modifica della dose^a
Grado 3 o superiore ^c Sanguinamento di grado 2 o superiore ^c	Interrompere il trattamento fino a risoluzione della tossicità a grado 1 o inferiore (o al basale). Riprendere Omjjara a una dose giornaliera di 50 mg inferiore rispetto all'ultima dose somministrata ^b

ANC = conta assoluta dei neutrofili; ALT = alanina transaminasi; AST = aspartato transaminasi;

ULN = limite superiore della norma.

^a Riprendere o aumentare il trattamento fino alla dose iniziale a seconda di come clinicamente appropriato.

^b Si può riprendere il trattamento a 100 mg se precedentemente somministrato a 100 mg.

^c Classificato in base ai criteri *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE).

Il trattamento con Omjjara deve essere interrotto nei pazienti che non sono in grado di tollerare 100 mg una volta al giorno.

Durata di impiego

Il trattamento può essere continuato finché il rapporto beneficio-rischio rimane positivo per i pazienti, in base a valutazione del medico.

Dose dimenticata

Se non si assume una dose di Omjjara, la dose successiva programmata deve essere assunta il giorno seguente. Non si devono assumere due dosi nello stesso momento per compensare la dose saltata.

Popolazioni speciali

Anziani

Per i pazienti di età pari o superiore a 65 anni non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non sono richiesti aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione renale (>15 mL/min).

Omjjara non è stato studiato nei pazienti con malattia renale terminale.

Compromissione epatica

Non sono raccomandati aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 4.4). La dose iniziale raccomandata di Omjjara è di 150 mg una volta al giorno nei pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh grado C) (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Omjjara nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Omjjara è solo per uso orale e può essere assunto ai pasti o lontano dagli stessi (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Infezioni

Nei pazienti trattati con Omjjara, si sono verificate infezioni, incluse infezioni serie e fatali, batteriche e virali (compreso COVID-19) (vedere paragrafo 4.8). La terapia con Omjjara non deve essere iniziata nei pazienti con infezioni in atto. I medici devono osservare attentamente i pazienti che assumono Omjjara per eventuali segni e sintomi di infezione (inclusi ma non limitati a febbre, tosse, diarrea, vomito, nausea e dolore alla minzione) e per avviare tempestivamente un trattamento idoneo.

Riattivazione dell'infezione da epatite B

Nei pazienti con infezione cronica da virus dell'epatite B (HBV) in trattamento con inibitori di JAK, incluso Omjjara, sono stati segnalati aumenti della carica virale di epatite B (titolo HBV-DNA), con o senza associato innalzamento di alanina transaminasi (ALT) o aspartato transaminasi (AST). L'effetto di Omjjara sulla replicazione virale nei pazienti con infezione cronica da HBV non è noto. Nei pazienti con infezione cronica da HBV che ricevono Omjjara, l'infezione cronica da HBV deve essere trattata e monitorata secondo le linee guida cliniche per l'HBV.

Trombocitopenia e neutropenia

Nei pazienti trattati con Omjjara sono state osservate trombocitopenia e neutropenia severe (di grado ≥ 3) di nuova insorgenza (vedere paragrafo 4.8). Prima di iniziare il trattamento con Omjjara, periodicamente nel corso del trattamento e ove clinicamente indicato, deve essere eseguito un emocromo completo che includa la conta piastrinica. Può rendersi necessaria l'interruzione o una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2).

Monitoraggio epatico

Devono essere condotti test di funzionalità epatica prima dell'inizio del trattamento con Omjjara, periodicamente nel corso del trattamento e ove clinicamente indicato. In caso di sospetto innalzamento in relazione al trattamento di ALT, AST o bilirubina, può essere necessaria l'interruzione o una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2).

Eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE)

In un ampio studio randomizzato controllato con farmaco attivo su tofacitinib (un altro inibitore di JAK) in pazienti con artrite reumatoide di età pari o superiore a 50 anni con almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare, è stato osservato un tasso più elevato di MACE, definito come morte cardiovascolare, infarto miocardico (IM) non fatale e ictus non fatale, con tofacitinib rispetto agli inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF).

Per i pazienti che assumevano Omjjara sono stati riportati eventi di MACE, ma non è stata stabilita una relazione causale. Prima di iniziare o proseguire la terapia con Omjjara, devono essere valutati i rischi e i benefici per il singolo paziente, in particolare nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni, nei pazienti che sono o sono stati fumatori per lungo tempo e nei pazienti con anamnesi di malattia cardiovascolare aterosclerotica o con altri fattori di rischio cardiovascolare.

Trombosi

In un ampio studio randomizzato controllato con farmaco attivo su tofacitinib (un altro inibitore di JAK) in pazienti con artrite reumatoide di età pari o superiore a 50 anni con almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare, è stato osservato un tasso più elevato di eventi tromboembolici venosi (TEV) dose-dipendenti, tra cui trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (EP), con tofacitinib rispetto agli inibitori del TNF.

Nei pazienti che assumevano Omjjara sono stati riportati eventi di TVP e di EP. Tuttavia, non è stata stabilita un'associazione causale. Nei pazienti con mielofibrosi trattati con Omjjara negli studi clinici, i tassi di eventi tromboembolici è stato simile tra i pazienti in trattamento con Omjjara e i pazienti del controllo. Prima di iniziare o proseguire la terapia con Omjjara, devono essere valutati i rischi e i benefici per il singolo paziente, in particolare nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare (vedere anche Eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) nel paragrafo 4.4).

I pazienti con sintomi di trombosi devono essere valutati tempestivamente e adeguatamente trattati.

Secondi tumori maligni primari

In un ampio studio randomizzato controllato con farmaco attivo su tofacitinib (un altro inibitore di JAK) in pazienti con artrite reumatoide di età pari o superiore a 50 anni con almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare, è stato osservato un tasso più elevato di tumori maligni, in particolare il carcinoma polmonare, il linfoma e il tumore cutaneo non melanoma (TCNM), con tofacitinib rispetto agli inibitori del TNF.

Nei pazienti che assumevano inibitori di JAK, compreso Omjjara, sono stati riportati linfomi e altri tumori maligni. Tuttavia, non è stata stabilita un'associazione causale.

Interazioni

Tenuto conto che Omjjara può potenzialmente aumentare le concentrazioni plasmatiche di alcuni medicinali (es. substrati sensibili della proteina di resistenza al cancro al seno [BCRP], quali rosuvastatina e sulfasalazina), i pazienti devono essere monitorati per reazioni avverse durante la co-somministrazione (vedere paragrafo 4.5)

La co-somministrazione di forti induttori del citocromo P450 (CYP) 3A4 può portare a ridotta esposizione a Omjjara con conseguente rischio di efficacia ridotta. Pertanto, è raccomandato un monitoraggio addizionale dei segni e sintomi clinici di mielofibrosi nel caso di uso concomitante di Omjjara e forti induttori del CYP3A4 (compresi ma non limitati a carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina e erba di San Giovanni [*Hypericum perforatum*]) (vedere paragrafo 4.5).

Donne in età fertile

Considerate le incertezze sulla possibilità di Omjjara di ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali, le donne in età fertile che usano contraccettivi ormonali ad azione sistemica, devono impiegare un metodo aggiuntivo di barriera durante il trattamento e per almeno 1 settimana dopo l'ultima dose di Omjjara (vedere paragrafi 4.5 e 4.6).

Eccipienti con effetti noti

Omijara contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetti di altri medicinali su momelotinib

Il metabolismo di momelotinib avviene tramite diversi enzimi CYP (tra cui CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP1A2) e l'aldeide ossidasi, dei quali il maggior contributo è dato dal CYP3A4.

Potenti induttori del CYP3A4

Dosi ripetute di rifampicina (600 mg al giorno per 7 giorni) hanno ridotto la C_{max} di momelotinib del 29,4% e l' AUC_{inf} del 46,1% se confrontate con momelotinib (dose singola da 200 mg) più rifampicina a dose singola (600 mg) per catturare l'effetto di induzione della rifampicina. La co-somministrazione di forti induttori del CYP3A4 può portare a una riduzione dell'esposizione a momelotinib, con il conseguente rischio di una riduzione dell'efficacia. Pertanto, si raccomanda un monitoraggio addizionale dei segni e sintomi clinici di mielofibrosi con l'uso concomitante di momelotinib e forti induttori del CYP3A4 (inclusi ma non limitati a carbamazepina, fenobarbital, fenitoina e erba di San Giovanni [*Hypericum perforatum*]).

Dosi ripetute di rifampicina (600 mg al giorno per 7 giorni) non hanno modificato la C_{max} di momelotinib e hanno ridotto l' AUC_{inf} di momelotinib del 15,3% rispetto al solo momelotinib (dose singola da 200 mg) catturando l'effetto combinato dell'induzione del CYP3A4 e l'inibizione del peptide di trasporto degli anioni organici (OATP) 1B1 e OATP1B3. Momelotinib può essere somministrato con rifampicina senza aggiustamenti della dose.

Trasportatori

Momelotinib è un substrato dei trasportatori OATP1B1 e OATP1B3. La co-somministrazione con una dose singola di rifampicina, che evidenzia l'effetto inibitorio di OATP1B1/1B3, ha aumentato moderatamente l'esposizione a momelotinib (C_{max} del 40,4% e AUC_{inf} del 57,1%). Pertanto, si consiglia di prestare cautela e di monitorare il paziente per eventuali reazioni avverse nel caso di uso concomitante con inibitori di OATP1B1/1B3, inclusa ciclosporina.

Effetto di momelotinib su altri medicinali

Trasportatori

Momelotinib è un inibitore della BCRP. La co-somministrazione di una singola dose di rosuvastatina a 10 mg (un substrato della BCRP) con dosi ripetute di momelotinib (200 mg una volta al giorno) ha aumentato la C_{max} della rosuvastatina di 3,2 volte e l' AUC di 2,7 volte, il che poteva aumentare il rischio di reazioni avverse alla rosuvastatina. La T_{max} e la $t_{1/2}$ della rosuvastatina sono rimaste invariate. Momelotinib può aumentare l'esposizione ad altri substrati BCRP sensibili, inclusa sulfasalazina.

Momelotinib può inibire la P-gp nell'intestino e aumentare l'esposizione ai substrati della P-gp. Pertanto, si consiglia cautela quando si somministra momelotinib insieme a substrati della P-gp con basso indice terapeutico.

Momelotinib può inibire il trasportatore dei cationi organici 1 (OCT1). Il metabolita attivo di momelotinib, M21, può inibire il trasportatore per l'estrusione multifarmaco e di tossine 1 (MATE1). Momelotinib e M21 non sono stati valutati per l'inibizione di MATE2-K. Pertanto, si consiglia cautela quando si somministra momelotinib con substrati sensibili di OCT1, MATE1 e MATE2-K (ad es. la metformina).

Substrati del CYP450

Momelotinib può indurre il CYP1A2 e il CYP2B6 e può inibire CYP2B6. Pertanto, i substrati sensibili o con un basso indice terapeutico del CYP1A2 (ad es. teofillina, tizanidina) o del CYP2B6 (ad es. ciclofosfamide) devono essere co-somministrati con cautela con momelotinib.

Contraccettivi ormonali

Dosi ripetute di momelotinib non hanno avuto effetti sull'esposizione a midazolam, un substrato sensibile del CYP3A. Tuttavia, non può essere completamente escluso un rischio di induzione di altri enzimi regolati dal recettore X del pregnano (PXR) oltre al CYP3A4 e l'efficacia della somministrazione concomitante dei contraccettivi ormonali ad azione sistemica, può essere ridotta (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione

Alle donne in età fertile deve essere raccomandato di non restare incinta durante il trattamento con Omjjara. Attualmente non è noto se Omjjara può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali sistemici, pertanto le donne che impiegano contraccettivi ormonali sistemici devono aggiungere un metodo di barriera durante il trattamento e per almeno 1 settimana dopo l'ultima dose di Omjjara (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)

Gravidanza

Non vi sono dati sull'uso di momelotinib nelle donne in gravidanza. Studi condotti su animali hanno mostrato una tossicità embrio-fetale a esposizioni inferiori a quella prevista per l'uomo alla dose raccomandata (vedere paragrafo 5.3). Sulla base del suo meccanismo d'azione, Omjjara può causare danni al feto. Essendo un inibitore di JAK, Omjjara è risultato causare mortalità embrio-fetale e teratogenicità in ratti e conigli a esposizioni clinicamente rilevanti. Omjjara è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Se Omjjara viene utilizzato in gravidanza, o se la paziente resta incinta mentre sta assumendo il medicinale, il trattamento deve essere interrotto e la paziente informata dei possibili rischi per il feto.

Allattamento

Non è noto se momelotinib o i suoi metaboliti sono escreti nel latte umano. Momelotinib era presente nei cuccioli di ratto allattati da madri trattate, con eventi avversi a carico della prole (vedere paragrafo 5.3). Non può essere escluso un rischio per i bambini allattati con latte materno. Omjjara è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Non vi sono dati sugli effetti di momelotinib sulla fertilità umana femminile o maschile. Negli studi sugli animali, momelotinib ha compromesso la fertilità maschile e femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Omjjara può avere una lieve influenza sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Possono manifestarsi capogiri e visione offuscata. I pazienti che manifestano capogiri o visione offuscata dopo l'assunzione di Omjjara devono prestare cautela durante la guida o l'uso di macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Omjjara, valutata in tre studi multicentrici, randomizzati, controllati con farmaco attivo condotti su adulti con mielofibrosi (MOMENTUM, SIMPLIFY-1 e SIMPLIFY-2) è riportata di seguito (tabella 2). Tra i pazienti trattati con Omjjara 200 mg al giorno nel periodo di trattamento randomizzato degli studi clinici (n = 448), le reazioni avverse più comuni sono state: diarrea (23%), trombocitopenia (21%), nausea (17%), cefalea (13%), capogiri (13%), affaticamento (12%), astenia (11%), dolore addominale (11%) e tosse (10%).

La reazione avversa grave più comune (di grado ≥ 3) è stata la trombocitopenia (12%). La reazione avversa più comune che ha portato a interruzione del trattamento con Omjjara è stata la trombocitopenia (2,5%). La reazione avversa più comune che ha richiesto riduzione della dose e/o interruzione del trattamento è stata la trombocitopenia (7%).

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate in 448 pazienti esposti a Omjjara durante una durata mediana di 24 settimane nel corso di studi clinici (vedere paragrafo 5.1). Di seguito sono elencate le reazioni avverse secondo la classificazione per sistemi e organi (SOC) di MedDRA e per frequenza. All'interno di ciascun raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite nel seguente modo:

Molto comune: $\geq 1/10$

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

Non comune: $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$

Raro: $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$

Non nota: non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Tabella 2: Tabella riassuntiva delle reazioni avverse segnalate in studi di fase 3 in adulti con mielofibrosi

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Reazione avversa	Categoria di frequenza
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie urinarie, infezione delle vie respiratorie superiori, polmonite, rinofaringite, COVID-19, cistite, bronchite, herpes orale, sinusite, herpes zoster, cellulite, infezione delle vie respiratorie, sepsi, infezione delle vie respiratorie inferiori, candidiasi orale, infezione della pelle, gastroenterite	Comune
	polmonite da COVID-19	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia ^a	Molto comune
	Neutropenia ^b	Comune
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità ^c	Non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Deficit di vitamina B1	Comune
Patologie del sistema nervoso	Capogiri, cefalea	Molto comune

	Sincope, neuropatia periferica ^d , parestesia	Comune
Patologie dell'occhio	Visione offuscata	Comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigini	Comune
Patologie vascolari	Ipotensione, ematoma, arrossamento cutaneo	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Molto comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea, dolore addominale, nausea	Molto comune
	Vomito, stipsi	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea ^e	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, dolore alle estremità	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia, affaticamento	Molto comune
	Piressia	Comune
Esami diagnostici	Alanina transaminasi (ALT) aumentate; aspartato aminotransferasi (AST) aumentate	Comune
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Contusione	Comune

^a La trombocitopenia include una riduzione della conta piastrinica.

^b La neutropenia include una riduzione della conta dei neutrofili.

^c Reazione avversa al farmaco derivante dall'esperienza post-marketing

^d La neuropatia periferica include neuropatia sensoriale periferica, neuropatia motoria periferica, neuropatia periferica, neuropatia motorio-sensitiva, nevralgia e polineuropatia.

^e L'eruzione cutanea include eruzione maculo-papulare, eruzione eritematosa, eruzione da farmaco, eruzione follicolare, eruzione maculare ed eruzione pustolosa.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Infezioni

Nei tre studi clinici randomizzati, le infezioni più comuni sono state: infezione delle vie urinarie (6%), infezione delle vie respiratorie superiori (4,9%), polmonite (3,6%), rinofaringite (2,9%), COVID-19 (2,7%), cistite (2,7%), bronchite (2,5%) e herpes orale (2,5%). La maggior parte delle infezioni era lieve o moderata; le infezioni severe ($\geq$ grado 3) segnalate più frequentemente sono state polmonite, sepsi, infezione delle vie urinarie, cellulite, polmonite da COVID-19, COVID-19, herpes zoster, cistite e infezioni cutanee. La percentuale di pazienti che ha interrotto il trattamento a causa di un'infezione è stata pari al 2% (9/448). Nel 2,2% (10/448) dei pazienti sono state riferite infezioni fatali (più frequentemente riportate COVID-19 e polmonite da COVID-19).

Trombocitopenia

Nei tre studi clinici randomizzati, il 21% (94/448) dei pazienti trattati con Omjjara ha sperimentato trombocitopenia; il 12% (54/448) dei pazienti trattati con Omjjara ha sperimentato trombocitopenia severa ($\geq$ grado 3). La percentuale di pazienti che ha interrotto il trattamento a causa di trombocitopenia è stata pari al 2,5% (11/448).

Neuropatia periferica

Nei tre studi clinici randomizzati, l'8,7% (39/448) dei pazienti trattati con Omjjara ha manifestato neuropatia periferica. Nella maggior parte dei casi era di entità lieve o moderata, mentre in uno dei 39 casi era severa ($\geq$ grado 3). La percentuale di pazienti che ha interrotto il trattamento a causa di

neuropatia periferica è stata pari allo 0,7% (3/448).

ALT/AST elevate

Nei tre studi clinici randomizzati, si è verificata insorgenza o peggioramento di ALT e AST elevate (tutti i gradi) nel 20% (88/448) e nel 20% (90/448), rispettivamente, dei pazienti trattati con Omjjara; innalzamenti delle transaminasi di grado 3 e 4 si sono verificati nell'1,1% (5/448) e nello 0,2% (1/448) dei pazienti, rispettivamente. Nei pazienti trattati con Omjjara negli studi clinici, è stato segnalato danno epatico reversibile indotto da farmaci.

Eruzione cutanea

Casi di eruzione cutanea (inclusi l'eritema multiforme e un caso di necrolisi epidermica tossica [NET]) che hanno richiesto il ricovero sono stati segnalati nel contesto post-commercializzazione.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Se si sospetta un sovradosaggio, i pazienti devono essere sottoposti a monitoraggio per individuare segni o sintomi di reazioni o effetti avversi e si deve ricorrere immediatamente a misure di assistenza standard appropriate. L'ulteriore gestione deve proseguire come clinicamente indicato. Non si prevede che l'emodialisi aumenti l'eliminazione di momelotinib.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitori delle protein chinasi. Codice ATC: L01EJ04

Meccanismo d'azione

Momelotinib e il suo maggiore metabolita umano circolante (M21) sono inibitori delle Janus chinasi *wild-type* 1 e 2 (JAK1/JAK2) e di JAK2^{V617F} mutante, che contribuiscono al segnale di una serie di citochine e fattori di crescita importanti per l'ematopoiesi e la funzione immunitaria. JAK1 e JAK2 reclutano e attivano le proteine STAT (trasduttore del segnale e attivatore della trascrizione) che controllano la trascrizione genica con un impatto sull'infiammazione, l'ematopoiesi e la regolazione immunitaria. La mielofibrosi è una neoplasia mieloproliferativa associata ad attivazione costitutiva e alterato segnale di JAK che contribuisce a livelli elevati di infiammazione e iperattivazione del recettore dell'attivina A tipo-1 (ACVR1), noto anche come chinasi 2 simile al recettore dell'attivina (ALK2).

Inoltre, momelotinib e M21 sono inibitori diretti di ACVR1 e ciò porta a ulteriore *down-regulation* dell'espressione dell'epcidina epatica, con il conseguente aumento della disponibilità di ferro e della produzione di globuli rossi. Momelotinib e M21 inibiscono potenzialmente altre chinasi, quali altri membri della famiglia JAK, inibitore di chinasi κ B (IKK), chinasi 1 associata al recettore dell'interleuchina-1 (IRAK1) e altri.

Effetti farmacodinamici

Momelotinib inibisce la fosforilazione di STAT3 indotta dalle citochine nel sangue intero ottenuto da pazienti con mielofibrosi e inibisce l'epcidina. La massima inibizione della fosforilazione di

STAT3 si è verificata 2 ore dopo l'assunzione di momelotinib, con persistenza dell'inibizione per almeno 6 ore. È stata osservata per la durata dello studio di 24 settimane una riduzione acuta e sostenuta dell'epcidina circolante, associata ad aumento dei livelli di ferro e emoglobina nei pazienti con mielofibrosi, a seguito di somministrazione di momelotinib.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di momelotinib nel trattamento dei pazienti con mielofibrosi è stata valutata in due studi randomizzati di fase 3, MOMENTUM e SIMPLIFY-1.

Mielofibrosi nei pazienti che sono stati trattati con ruxolitinib

MOMENTUM è stato uno studio di fase 3, in doppio cieco, randomizzato 2:1, controllato con farmaco attivo, condotto su 195 pazienti sintomatici e anemici con mielofibrosi che avevano ricevuto in precedenza un inibitore di JAK. Tutti i pazienti avevano ricevuto ruxolitinib e il 4,6% dei pazienti aveva anche ricevuto fedratinib; il precedente trattamento con un inibitore di JAK è stato per ≥ 90 giorni o ≥ 28 giorni se la terapia è stata interrotta per necessità di trasfusione di eritrociti o a causa di trombocitopenia, anemia o ematoma di grado 3 o 4. I pazienti sono stati trattati con Omjjara 200 mg una volta/die o danazolo 300 mg due volte/die per 24 settimane, seguiti dal trattamento in aperto con Omjjara. I due endpoint primari di efficacia erano la percentuale di pazienti con riduzione del punteggio dei sintomi totale (*total symptom score*, TSS) pari o superiore al 50% rispetto dal basale alla settimana 24 (misurato tramite il *Myelofibrosis Symptom Assessment Form* [MFSAF] v4.0) e la percentuale di pazienti con indipendenza dalle trasfusioni (TI) alla settimana 24 (definito come assenza di trasfusioni e tutti i valori di emoglobina ≥ 8 g/dL nelle 12 settimane precedenti la settimana 24). Un endpoint secondario chiave ha misurato la percentuale di soggetti con $\geq 35\%$ di riduzione del volume splenico dal basale alla settimana 24.

In accordo ai criteri di eleggibilità, i pazienti erano sintomatici con un TSS MFSAF di ≥ 10 punti allo screening (TSS MFSAF medio al basale 27) e anemici con valori di emoglobina (Hgb) < 10 g/dL. Il diario giornaliero MFSAF ha fotografato la situazione dei principali sintomi di MF: sudorazione notturna, disturbo addominale, dolore sotto la costola sinistra, affaticamento, sazietà precoce, prurito e dolore osseo. La componente *inattività* è stata esclusa dal calcolo del TSS. Ognuno dei sintomi del MFSAF v.4.0 è stato misurato su una scala da 0 (assente) a 10 (peggiore immaginabile). I pazienti eleggibili dovevano inoltre presentare una milza ingrossata al basale e una conta piastrinica basale minima di $25 \times 10^9/L$.

I pazienti avevano assunto la terapia con inibitore di JAK per una durata mediana di 99 settimane. L'età mediana era di 71 anni (range: 38-86 anni): il 79% aveva un'età pari o superiore a 65 anni e il 31% pari o superiore a 75 anni; il 63% era di sesso maschile. Il 64% dei pazienti aveva una mielofibrosi primaria, il 19% una mielofibrosi post-PV e il 17% una mielofibrosi post-ET. Il 5% dei pazienti presentava una malattia a rischio intermedio 1, il 57% a rischio intermedio 2 e il 35% ad alto rischio, determinati mediante *Dynamic International Prognostic Scoring System* (DIPSS).

Il 16% dei pazienti aveva una trombocitopenia severa (definita come valori di piastrine inferiori a $50 \times 10^9/L$). Il 48% dei pazienti aveva un'anemia severa (definita come valori basali di Hgb < 8 g/dL). Nelle 8 settimane precedenti l'arruolamento, il 79% aveva ricevuto trasfusioni di globuli rossi. Al basale, il 13% e il 15% dei pazienti trattati con Omjjara e danazolo, rispettivamente, erano indipendenti dalle trasfusioni (nessuna trasfusione e tutti i valori dell'emoglobina ≥ 8 g/dL nelle 12 settimane precedenti la somministrazione). Il valore dell'Hgb mediano basale era di 8,0 g/dL (range: 3,8-10,7 g/dL) e la conta piastrinica mediana di $96 \times 10^9/L$ (range: $24 \times 10^9/L$ - $733 \times 10^9/L$). La lunghezza della milza palpabile mediana al basale era di 11,0 cm sotto il margine costale sinistro; il volume splenico mediano (misurato tramite risonanza magnetica [RM] o tomografia computerizzata [TC]) era di 2105 cm³ (range: 609-9717 cm³).

Alla settimana 24, una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con Omjjara ha raggiunto una riduzione del TSS pari o superiore al 50% rispetto al basale (superiorità, uno degli endpoint primari) e una riduzione del volume splenico pari o superiore al 35% rispetto al basale

(superiorità, uno degli endpoint secondari) (tabella 3).

Tabella 3: Percentuale di pazienti che hanno ottenuto riduzione dei sintomi e riduzione del volume splenico alla settimana 24 (MOMENTUM)

	Omjjara n=130	Danazolo n=65
Pazienti con una riduzione del TSS pari o superiore al 50%, n (%)	32 (25%)	6 (9%)
Differenza tra trattamenti ^a (IC 95%)	16% (6; 26)	
Valore di <i>p</i> (superiorità)	0,0095	
Pazienti con una riduzione del volume splenico pari o superiore al 35%, n (%)	29 (22%)	2 (3%)
Differenza tra trattamenti ^a (IC 95%)	18% (10; 27)	
Valore di <i>p</i> (superiorità)	0,0011	

TSS = punteggio dei sintomi totale; IC = intervallo di confidenza.

^a Superiorità basata su un test stratificato Cochran-Mantel-Haenszel.

Una percentuale numericamente maggiore di pazienti trattati con Omjjara (30%; 39/130) ha raggiunto l'indipendenza dalle trasfusioni (definita come assenza di trasfusioni e tutti i valori dell'Hgb ≥ 8 g/dL nelle 12 settimane precedenti la settimana 24) rispetto al 20% (13/65) per danazolo alla settimana 24.

Pazienti con mielofibrosi naïve agli inibitori di JAK

SIMPLIFY-1 è stato uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con farmaco attivo, condotto su 432 pazienti con mielofibrosi che non avevano ricevuto in precedenza un inibitore di JAK. Le analisi post-hoc sono state condotte in un sottogruppo di 181 pazienti con anemia da moderata a severa (Hgb < 10 g/dL). Le caratteristiche al basale e i risultati di efficacia sono forniti per questo sottogruppo.

Nella popolazione complessiva, l'endpoint primario di efficacia era la percentuale di pazienti con risposta del volume splenico (riduzione pari o superiore al 35%) alla settimana 24. Gli endpoint secondari includevano il tasso di risposta alla settimana 24 del TSS *Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form* modificato (MPN-SAF) (definito come percentuale di pazienti con riduzione del TSS pari o superiore al 50% dal basale alla settimana 24) e indipendenza dalle trasfusioni alla settimana 24 (definita come assenza di trasfusioni e tutti i valori di Hgb ≥ 8 g/dL nelle 12 settimane precedenti la settimana 24).

In accordo ai criteri di eleggibilità, la risposta TSS dei pazienti è stata misurata utilizzando il diario MPN-SAF v2.0 modificato (TSS MPN-SAF medio al basale 19). La componente inattività è stata esclusa dal calcolo del TSS. I pazienti eleggibili dovevano inoltre presentare una milza ingrossata al basale e una conta piastrinica basale minima di $50 \times 10^9/L$.

Nel sottogruppo anemico, l'età mediana era di 68 anni (range: 25-86 anni): il 67% dei pazienti aveva un'età superiore a 65 anni e il 19% un'età pari o superiore a 75 anni, e il 59% era di sesso maschile. Il 63% dei pazienti aveva una mielofibrosi primaria, il 13% una mielofibrosi post-PV e il 24% una mielofibrosi post-ET. Il 4% dei pazienti presentava una malattia a rischio intermedio-1, il 25% a rischio intermedio-2 e il 71% ad alto rischio, determinati tramite *International Prognostic Scoring System* (IPSS). In questo studio, il 42% dei pazienti aveva un'anemia da moderata a severa (definita come valori basali dell'Hgb <10 g/dL). Nelle 8 settimane precedenti l'arruolamento, il 55% aveva ricevuto trasfusioni di globuli rossi. Al basale, il 29% e il 44% dei pazienti trattati con Omjjara e ruxolitinib, rispettivamente, erano indipendenti dalle trasfusioni (nessuna trasfusione e tutti i valori dell'emoglobina ≥ 8 g/dL nelle 12 settimane precedenti la somministrazione). Il valore dell'Hgb mediano basale era di 8,8 g/dL (range: da 6 g/dL a 10 g/dL) e la conta piastrinica mediana basale di $193 \times 10^9/L$ (range: da $54 \times 10^9/L$ a $2865 \times 10^9/L$). La lunghezza della milza palpabile mediana al basale era di 12,0 cm sotto il margine costale sinistro; il volume splenico mediano (misurato tramite

RM o TC) era di 1843 cm³ (range: 352-9022 cm³). Le caratteristiche al basale della popolazione complessiva erano simili a quelle del sottogruppo anemico, ad eccezione della severità dell'anemia e della necessità di trasfusioni.

I pazienti sono stati trattati con Omjjara 200 mg/die o con la dose aggiustata di ruxolitinib due volte/die per 24 settimane, seguiti dal trattamento in aperto con Omjjara senza riduzione graduale di ruxolitinib. L'efficacia di Omjjara nello studio SIMPLIFY-1 era basata sull'analisi post-hoc della risposta del volume splenico (riduzione pari o superiore al 35%) nel sottogruppo di pazienti con anemia (valori Hgb <10 g/dL) (tabella 4). In questo sottogruppo, una percentuale numericamente inferiore di pazienti trattati con Omjjara (25%) ha raggiunto una riduzione del TTS pari o superiore al 50% alla settimana 24 rispetto a ruxolitinib (36%).

Tabella 4: Percentuale di pazienti che ha ottenuto riduzione del volume splenico alla settimana 24 nel sottogruppo anemico (SIMPLIFY-1)

	Omjjara n=86	Ruxolitinib n=95
Pazienti con riduzione del volume splenico pari o superiore al 35%, n (%) (IC 95%)	27 (31%) (22; 42)	31 (33%) (23; 43)

Nella popolazione complessiva, la percentuale di pazienti che ha raggiunto una riduzione pari o superiore al 35% rispetto al basale del volume splenico (non-inferiorità, endpoint primario) alla settimana 24 è stata del 27% per Omjjara e del 29% per ruxolitinib (differenza tra i trattamenti 9%; IC 95%: 2; 16; p-value = 0,014).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Omjjara in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la mielofibrosi (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Momelotinib dopo la somministrazione orale è assorbito rapidamente, con la massima concentrazione plasmatica (C_{max}) raggiunta entro 3 ore dalla somministrazione, con un aumento delle esposizioni plasmatiche inferiore a quello proporzionale alla dose, in particolare a dosi superiori a 300 mg. In uno studio clinico, alla dose di 200 mg una volta al giorno allo *steady state*, la C_{max} media per momelotinib (%CV) è di 479 ng/mL (61%) e l' AUC_{tau} è di 3288 ng×h/mL (60%) nei pazienti con mielofibrosi.

Dopo il consumo di pasti a basso e ad alto contenuto di grassi da parte di volontari sani, la C_{max} di momelotinib era, rispettivamente, del 38% e del 28% più elevata, e l' AUC era, rispettivamente, del 16% e del 28% più elevata, in confronto ai rispettivi valori in condizioni di digiuno. Queste variazioni dell'esposizione non erano clinicamente significative.

Distribuzione

Il legame con le proteine plasmatiche di momelotinib nell'uomo è di circa il 91%. Sulla base della farmacocinetica di popolazione, il volume medio apparente di distribuzione di momelotinib allo *steady state* era di 984 L nei pazienti con mielofibrosi che ricevevano momelotinib 200 mg una volta al giorno, a suggerire un'ampia distribuzione tissutale.

Biotrasformazione

Sulla base della valutazione *in vitro*, momelotinib è metabolizzato prevalentemente da diversi enzimi CYP con contributi nel seguente ordine: CYP3A4 (36%), CYP2C8 (19%), CYP2C19 (19%), CYP2C9 (17%) e CYP1A2 (9%). M21 è un metabolita umano attivo avente circa il 40% dell'attività farmacologica del composto di partenza e la sua formazione implica la biotrasformazione da parte degli enzimi CYP seguita dal metabolismo a opera dell'aldeide ossidasi. Il rapporto medio tra M21 e momelotinib per l'AUC variava da 1,4 a 2,1.

Eliminazione

Dopo una dose orale di momelotinib 200 mg, l'emivita terminale media ($t_{1/2}$) di momelotinib era di circa 4-8 ore; l'emivita di M21 era simile. Sulla base di uno studio clinico, nei pazienti con mielofibrosi la clearance totale apparente (CL/F) di momelotinib era di 103 L/h.

Momelotinib è eliminato principalmente tramite il metabolismo e successiva escrezione nelle feci. Dopo una dose orale singola di momelotinib marcato con [^{14}C] in soggetti sani di sesso maschile, il 69% della radioattività era escreta nelle feci (13% della dose come momelotinib non modificato), e il 28% nelle urine (<1% della dose come momelotinib non modificato).

Valutazione *in vitro* del potenziale d'interazione del medicinale (vedere anche paragrafo 4.5)

Effetti di momelotinib su altri medicinali

Effetto di momelotinib sulla UDP-glucuronosiltransferasi (UGT)

Momelotinib è un inibitore di UGT1A1 e UGT1A9 a concentrazioni clinicamente rilevanti, ma la rilevanza clinica non è nota. Momelotinib e il suo principale metabolita circolante non sono inibitori delle altre isoforme (UGT1A3/4/6 e 2B7) a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Effetto di momelotinib sugli enzimi CYP450

A concentrazioni clinicamente rilevanti, né momelotinib né il principale metabolita circolante, M21, rappresentano un rischio di inibizione di CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6.

Effetto di momelotinib sui trasportatori dei farmaci

I dati *in vitro* indicano che, a concentrazioni clinicamente rilevanti, momelotinib inibisce OCT1 e il metabolita attivo, M21, inibisce MATE1. Né momelotinib né M21 sono stati valutati per l'inibizione di MATE2-K.

I dati *in vitro* indicano che né momelotinib né il suo principale metabolita, M21, inibiscono i seguenti trasportatori a concentrazioni clinicamente rilevanti: trasportatore di anioni organici 1 e 3 (OAT1, OAT3) e OCT2.

Effetto di momelotinib sui contraccettivi ormonali

Dosi ripetute di momelotinib non hanno avuto effetti sull'esposizione a midazolam, un substrato sensibile del CYP3A. Tuttavia, non può essere completamente escluso un rischio di induzione di altri enzimi regolati dal recettore X del pregnano (PXR) oltre al CYP3A4 e l'efficacia della somministrazione concomitante dei contraccettivi ormonali ad azione sistemica può essere ridotta (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Popolazioni speciali

Età, peso corporeo, genere e popolazione

Sulla base dei dati di esposizione (AUC) nei soggetti sani, genere e popolazione (bianca vs asiatica) non hanno un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di momelotinib. Risultati esplorativi dell'analisi della farmacocinetica di popolazione nei pazienti non ha mostrato effetti dovuti a età, peso o genere sulla farmacocinetica di momelotinib.

Compromissione epatica

L'AUC di momelotinib è aumentata dell'8% e del 97% nei soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh classe B) e severa (Child-Pugh classe C), rispettivamente, rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Cancerogenesi/mutagenesi

Momelotinib non è risultato cancerogeno nei topi e nei ratti a esposizioni fino a 12 e 17 volte quella clinica di 200 mg una volta/die sulla base dell'AUC combinata di momelotinib e del principale metabolita attivo umano, M21 (prodotto in quantità minime in topi, ratti e conigli).

Momelotinib non è risultato mutagenico o genotossico, in base ai risultati di una serie di test per le mutazioni geniche e aberrazioni cromosomiche *in vitro* e *in vivo*.

Tossicologia riproduttiva

Fertilità

In studi di fertilità, momelotinib è stato somministrato per via orale a maschi e femmine di ratto.

Nei maschi, momelotinib ha ridotto la concentrazione e la motilità degli spermatozoi e ha ridotto il peso dei testicoli e della vescicola seminale a dosi di 25 mg/kg/die e superiori (esposizioni 13 volte la dose raccomandata pari a 200 mg al giorno sulla base dell'AUC combinata di momelotinib e M21), con una riduzione della fertilità a 68 mg/kg/die.

Le osservazioni sulle femmine hanno incluso una ridotta funzionalità ovarica a 68 mg/kg/die e un numero ridotto di gravidanze, un aumento della perdita pre e post impianto con perdita totale della cucciolata nella maggior parte degli animali a 25 e 68 mg/kg/die. Le esposizioni al livello che non produceva effetti avversi nei maschi e nelle femmine di ratto a 5 mg/kg/die era approssimativamente 3 volte la dose raccomandata di 200 mg al giorno (sulla base dell'AUC combinata di momelotinib e M21).

Gravidanza

In studi sulla riproduzione animale, la somministrazione orale di momelotinib nelle femmine di ratto gravide durante il periodo dell'organogenesi ha causato tossicità nella madre alla dose di 12 mg/kg/die ed è stata associata a morte dell'embrione, malformazione viscerale e riduzione del peso fetale; sono state osservate alterazioni dello scheletro a 6 e a 12 mg/kg/die (approssimativamente 3,5 volte la dose raccomandata di 200 mg al giorno sulla base dell'AUC combinata di momelotinib e M21). Non sono stati osservati effetti nello sviluppo a 2 mg/kg/die a esposizioni equivalenti alla dose raccomandata di 200 mg (sulla base dell'AUC combinata di momelotinib e M21).

Nelle femmine di coniglio gravide, la somministrazione orale di momelotinib durante il periodo dell'organogenesi ha causato tossicità materna severa ed evidenze di tossicità embrio-fetale (riduzione del peso fetale, ritardo nell'ossificazione e aborto) a 60 mg/kg/die a meno dell'esposizione equivalente alla dose raccomandata di 200 mg (sulla base dell'AUC combinata di momelotinib e M21).

In uno studio orale sullo sviluppo pre e postnatale, le femmine di ratto hanno ricevuto momelotinib per via orale dalla gestazione alla fine dell'allattamento. A 6 e 12 mg/kg/die sono state osservate evidenze di tossicità materna, embrioletalità e ridotto peso alla nascita. La sopravvivenza della prole era significativamente ridotta a 12 mg/kg/die dalla nascita al giorno 4 di allattamento a esposizioni simili o inferiori a quella alla dose raccomandata (sulla base dell'AUC combinata di momelotinib e M21) e questo è stato pertanto considerato un effetto diretto di momelotinib mediante l'esposizione attraverso il latte.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Lattosio monoidrato
Sodio amido glicolato (tipo A)
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra
Gallato di propile

Rivestimento della compressa

Alcol polivinilico
Macrogol
Diossido di titanio (E171)
Talco
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Non rimuovere l'essiccante. Non ingerire l'essiccante. Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni scatola contiene un flacone bianco in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura a prova di bambino in polipropilene e sigillo termosaldato a induzione in alluminio. Ogni flacone contiene 30 compresse rivestite con film, un essiccante in gel di silice e un batuffolo in poliestere.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 Gennaio 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro i 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA per le compresse rivestite con film da 100 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Omjjara 100 mg compresse rivestite con film
mometotinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene mometotinib dicloridrato monoidrato, equivalente a 100 mg di mometotinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato. Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Non rimuovere l'essiccante. Non ingerire l'essiccante.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1782/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Omjjara 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA FLACONE compresse rivestite con film da 100 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Omjjara 100 mg compresse rivestite con film
mometinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene mometinib dicloridrato monoidrato, equivalente a 100 mg di mometinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato. Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Non rimuovere l'essiccante. Non ingerire l'essiccante.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1782/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA compresse rivestite con film da 150 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Omjjara 150 mg compresse rivestite con film
mometinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene mometinib dicloridrato monoidrato, equivalente a 150 mg di mometinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato. Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Non rimuovere l'essiccante. Non ingerire l'essiccante.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON

**UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE
NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1782/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Omjjara 150 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA FLACONE compresse rivestite con film da 150 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Omjjara 150 mg compresse rivestite con film
mometotinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene mometotinib dicloridrato monoidrato, equivalente a 150 mg di mometotinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato. Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Non rimuovere l'essiccante. Non ingerire l'essiccante.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1782/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA compresse rivestite con film da 200 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Omjjara 200 mg compresse rivestite con film
mometinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene mometinib dicloridrato monoidrato, equivalente a 200 mg di mometinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato. Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Non rimuovere l'essiccante. Non ingerire l'essiccante.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1782/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Omjjara 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA FLACONE compresse rivestite con film da 200 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Omjjara 200 mg compresse rivestite con film
mometotinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene mometotinib dicloridrato monoidrato, equivalente a 200 mg di mometotinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato. Per ulteriori informazioni, vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Non rimuovere l'essiccante. Non ingerire l'essiccante.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON

UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1782/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Omjjara 100 mg compresse rivestite con film
Omjjara 150 mg compresse rivestite con film
Omjjara 200 mg compresse rivestite con film
mometotinib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Omjjara e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Omjjara
3. Come prendere Omjjara
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Omjjara
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Omjjara e a cosa serve

Omjjara contiene il principio attivo momelotinib. Momelotinib è un tipo di medicinale noto come *inibitore delle protein chinasi*.

Omjjara è usato per trattare l'ingrossamento della milza o altri sintomi correlati alla malattia in pazienti adulti con mielofibrosi, una rara forma di tumore del sangue, e l'anemia da moderata a severa.

Nella mielofibrosi, il midollo osseo è sostituito da tessuto cicatriziale e la classificazione è la seguente:

- mielofibrosi primaria, che si sviluppa nelle persone che non hanno mai avuto problemi al midollo osseo prima di quel momento, oppure
- mielofibrosi secondaria, che si sviluppa nelle persone che hanno altri tumori del sangue, che fa sì che il corpo produca troppi globuli rossi (mielofibrosi post-policitemia vera) o troppe piastrine, che favoriscono la coagulazione del sangue (mielofibrosi post-trombocitemia essenziale).

Come agisce Omjjara

L'ingrossamento della milza è una delle caratteristiche della mielofibrosi. La mielofibrosi è una patologia del midollo osseo, in cui il midollo viene sostituito da tessuto cicatriziale. Il midollo osseo anomalo non è più in grado di produrre abbastanza cellule del sangue normali e di conseguenza la milza si ingrossa significativamente. Omjjara blocca l'azione di determinate proteine, chiamate Janus chinasi (JAK1, JAK2) e il recettore dell'attivina A di tipo 1 (ACVR1) prevenendo la sovrapproduzione di citochine e riducendo l'infiammazione. In questo modo, Omjjara allevia la milza ingrossata, l'anemia e i sintomi quali febbre, sudorazione notturna, dolore alle ossa e perdita di peso

causati da mielofibrosi.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Omjjara

Non prenda Omjjara

- Se è allergico a momelotinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se non è sicuro se sia il suo caso, **non prenda Omjjara** prima di avere consultato il medico.
- Se è incinta o sta allattando.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Omjjara o durante il trattamento con Omjjara:

- se ha un'**infezione** o infezioni frequenti. Tra i segni di un'infezione vi sono febbre, brividi, tosse, problemi respiratori, diarrea, vomito, dolore o sensazione di bruciore quando si urina.
- se ha avuto l'**epatite B** per un tempo lungo (cronica), in quanto l'epatite B può riattivarsi.
- se manifesta **sanguinamento** o **lividi** sotto la pelle insoliti, sanguinamento per più tempo del solito dopo i prelievi del sangue o sanguinamento gengivale – questi possono essere segni di bassi livelli di piastrine (componenti che favoriscono la coagulazione del sangue), chiamata anche trombocitopenia.
- se ha **problemi al fegato** di qualsiasi tipo. Il medico può doverle prescrivere una dose di Omjjara più bassa.

Con un altro medicinale di tipo simile usato per il trattamento dell'artrite reumatoide è stato osservato quanto segue: problemi cardiaci, coaguli di sangue e tumore. Si rivolga al medico o al farmacista prima o durante il trattamento:

- se ha più di 65 anni. I pazienti di età pari o superiore ai 65 anni possono presentare un rischio maggiore di problemi cardiaci, come attacco cardiaco e alcuni tipi di tumore.
- se ha o ha avuto problemi cardiaci.
- se ha o ha avuto un tumore.
- se è un fumatore o lo è stato in passato.
- se ha avuto in precedenza coaguli di sangue nelle vene delle gambe (trombosi venosa profonda) o nei polmoni (embolia polmonare) o se presenta un rischio aumentato di svilupparli, ad esempio se:
 - ha avuto recentemente un intervento chirurgico importante.
 - usa contraccettivi ormonali/terapia sostitutiva ormonale.
 - a lei o a un parente stretto è stato diagnosticato un disturbo della coagulazione del sangue.

Si rivolga al medico immediatamente se presenta:

- fiato corto improvviso o difficoltà a respirare.
- dolore al petto o alla parte superiore della schiena.
- gambe o braccia gonfie.
- dolore o dolorabilità alle gambe.
- arrossamento o alterazioni della colorazione di gambe o braccia.

Questi possono essere segni di coaguli di sangue nelle vene.

- se nota delle nuove formazioni sulla pelle o cambiamenti nelle formazioni già presenti. Il medico può raccomandarle di sottoporsi a esami regolari della pelle mentre assume Omjjara.

Il medico analizzerà con lei se Omjjara è adatto.

Esami del sangue

Prima e durante il trattamento, il medico eseguirà degli esami del sangue per controllare i livelli di cellule nel sangue (globuli rossi, globuli bianchi e piastrine) e la funzionalità epatica. In base ai risultati di questi esami, il medico potrà regolare la dose o interrompere il trattamento.

Bambini e adolescenti

Omjjara non deve essere assunto da bambini sotto i 18 anni, perché il medicinale non è stato studiato in questo gruppo di età.

Altri medicinali e Omjjara

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi preparati erboristici e medicinali che non richiedono prescrizione medica. Questo perché Omjjara può influire sul modo in cui agiscono altri medicinali e gli altri medicinali possono influire sul modo in cui agisce Omjjara.

È particolarmente importante che lei comunichi al medico tutti i medicinali che sta assumendo contenenti uno qualsiasi dei seguenti principi attivi, dato che può rendersi necessaria una modifica della dose di Omjjara o dell'altro medicinale.

Il seguente può aumentare il rischio di effetti indesiderati con Omjjara:

- ciclosporina (usata per prevenire il rigetto dei trapianti)

I seguenti possono ridurre l'efficacia di Omjjara:

- carbamazepina (usata per il trattamento dell'epilessia e per il controllo delle crisi epilettiche o convulsioni)
- fenobarbital (usato per il trattamento dell'epilessia o per il controllo delle crisi epilettiche o convulsioni)
- fenitoina (usata per il trattamento dell'epilessia o per il controllo delle crisi epilettiche o convulsioni)
- erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), un prodotto erboristico

Omjjara può influenzare altri medicinali:

- rosuvastatina (una statina usata per abbassare il colesterolo)
- sulfasalazina (usata per il trattamento dell'artrite reumatoide)
- metformina (usata per abbassare i livelli di zuccheri nel sangue)
- teofillina (usata per trattare i problemi respiratori)
- tizanidina (usata per trattare gli spasmi muscolari)
- ciclofosfamide (usata per trattare il cancro)

Gravidanza, allattamento e fertilità

Omjjara non deve essere assunto durante la gravidanza. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, non prenda questo medicinale, perché può nuocere al bambino. Si rivolga al medico per consigli.

Se è una donna in età fertile, durante il trattamento con Omjjara deve utilizzare un metodo di **contraccezione** altamente efficace e deve continuare a utilizzare una contraccezione altamente efficace **per almeno 1 settimana** dopo l'ultima dose. Attualmente non è noto se Omjjara possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali, pertanto si raccomanda di aggiungere un metodo di barriera durante il trattamento e **per almeno 1 settimana** dopo l'assunzione dell'ultima dose di Omjjara. Il medico può chiederle di eseguire un test di gravidanza prima di iniziare il trattamento, per confermare che non è incinta.

Contatti immediatamente il medico se rimane incinta mentre sta prendendo Omjjara.

Omjjara non deve essere usato durante l'allattamento con latte materno. Non è noto se passa nel latte materno. Non può essere escluso un rischio per il bambino che fosse allattato.

Prima di iniziare a prendere questo medicinale, **informi il medico** se sta allattando.

Non è noto se Omjjara influenzi la fertilità maschile o femminile nell'uomo. Omjjara ha mostrato effetti sulla fertilità negli animali. Se lei o il suo partner state pianificando di avere un bambino,

chiedere un consiglio al medico prima o durante l'assunzione di questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Omjjara può avere effetti indesiderati che influenzano la sua capacità di guidare veicoli. Se ha giramenti di testa o la vista offuscata, non guidi veicoli né utilizzi macchinari fino a che questi effetti non siano passati.

Omjjara contiene lattosio e sodio

Omjjara contiene lattosio (zucchero del latte). Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente “senza sodio”.

3. Come prendere Omjjara

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Quanto prenderne

La dose iniziale raccomandata di Omjjara è di 200 mg per bocca una volta al giorno.

Il medico può raccomandare una dose inferiore se ha problemi al fegato.

Se manifesta certi effetti indesiderati (come sanguinamento o formazione di lividi anomali, diarrea o nausea) mentre sta assumendo Omjjara, il medico può raccomandare una dose inferiore, oppure sospendere temporaneamente o definitivamente il trattamento (vedere paragrafo 4).

Come assumerlo

Prenda Omjjara ogni giorno alla stessa ora, ai pasti o lontano da essi.

Per quanto tempo prenderlo

Continui a prendere Omjjara per tutto il tempo indicato dal medico. È un trattamento di lungo periodo.

Il medico controllerà regolarmente le sue condizioni per assicurarsi che il trattamento stia avendo gli effetti desiderati.

Se ha domande sulla durata del trattamento con Omjjara, si rivolga al medico.

Se prende più Omjjara di quanto deve

Se accidentalmente prende più Omjjara di quanto prescritto dal medico, **contatti immediatamente il medico**.

Se dimentica di prendere Omjjara

Prenda semplicemente la dose successiva al momento programmato, il giorno seguente. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa.

Se interrompe il trattamento con Omjjara

Non smetta di prendere Omjjara senza averlo prima concordato con il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone

li manifestino.

Parli con il medico, il farmacista o l'infermiere se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato che la preoccupa.

Effetti indesiderati gravi

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi. Cerchi immediatamente assistenza medica prima di prendere la dose successiva prevista se manifesta i seguenti effetti indesiderati gravi

Effetti indesiderati molto comuni

Possono interessare **più di 1 persona su 10**:

- Infezioni —i segni o i sintomi possono includere febbre, brividi, tosse, problemi respiratori, diarrea, vomito, dolore o sensazione di bruciore quando si urina
- Basso numero di piastrine (*trombocitopenia*), che può causare formazione di lividi o sanguinamento per più tempo del solito se si ferisce

Altri effetti indesiderati

Altri possibili effetti indesiderati includono i seguenti:

Effetti indesiderati molto comuni

Possono interessare **più di 1 persona su 10**:

- capogiri
- cefalea
- tosse
- diarrea
- sensazione di malessere (*nausea*)
- mal di pancia (*dolore addominale*)
- sensazione di debolezza (*astenia*)
- affaticamento (*fatigue*)

Effetti indesiderati comuni

Possono interessare **fino a 1 persona su 10**:

- bassi livelli di un tipo di globuli bianchi (*neutropenia*), che può aumentare il rischio di infezioni
- deficit di vitamina B1 (*tiamina*), che può causare perdita dell'appetito, mancanza di energie, irritabilità
- intorpidimento, formicolio o debolezza di braccia, mani, gambe o piedi (*neuropatia periferica*)
- sensazione anomala di formicolio (*parestesia*)
- svenimento (*sincope*)
- giramenti (*vertigini*)
- visione offuscata
- arrossamento improvviso di viso, collo o torace (*vampate*)
- sanguinamento localizzato sotto la pelle (*ematoma*)
- pressione bassa, che può causare stordimento quando ci si alza (*ipotensione*)
- stitichezza
- vomito
- eruzione cutanea (arrossamento, gonfiore o dolore della pelle)

- dolore alle articolazioni (*artralgia*)
- dolore ad arti, mani o piedi
- febbre (*piressia*)
- risultati degli esami del sangue alterati (*aumento dell'alanina aminotransferasi e dell'aspartato aminotransferasi*). Questi possono indicare problemi al fegato
- formazione di lividi (*contusioni*)

Altri effetti indesiderati segnalati (frequenza non nota)

- reazioni allergiche (*ipersensibilità*)

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se uno qualsiasi degli effetti indesiderati elencati diventa **grave o particolarmente fastidioso**, o se nota qualsiasi altro effetto non elencato nel presente foglio illustrativo.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Omjjara

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Non rimuovere l'essiccante. Non ingerire l'essiccante. Questo medicinale non richiede alcuna particolare temperatura di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Omjjara

Il principio attivo è momelotinib.

- Ogni compressa rivestita con film da 100 mg contiene momelotinib dicloridrato monoidrato, equivalente a 100 mg di momelotinib.
- Ogni compressa rivestita con film da 150 mg contiene momelotinib dicloridrato monoidrato, equivalente a 150 mg di momelotinib.
- Ogni compressa rivestita con film da 200 mg contiene momelotinib dicloridrato monoidrato, equivalente a 200 mg di momelotinib.
- Gli eccipienti sono:
Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, glicolato di amido di sodio (tipo A), magnesio stearato, silice colloidale anidra e gallato di propile.
Rivestimento della compressa: Opadry II marrone contenente polivinil alcol, macrogol, diossido di titanio (E171), talco, ossido di ferro giallo (E172) e ossido di ferro rosso (E172).

Vedere al paragrafo 2 Omjjara contiene lattosio e sodio.

Descrizione dell'aspetto di Omjjara e contenuto della confezione

Omjjara 100 mg compresse rivestite con film sono compresse rotonde di colore marrone, con una “M” sottolineata impressa su un lato e “100” sull’altro lato.

Omjjara 150 mg compresse rivestite con film sono compresse triangolari di colore marrone, con una “M” sottolineata impressa su un lato e “150” sull’altro lato.

Omjjara 200 mg compresse rivestite con film sono compresse a forma di capsula di colore marrone, con una “M” sottolineata impressa su un lato e “200” sull’altro lato.

Omjjara compresse rivestite con film sono fornite in flaconi di colore bianco con sigillo e con chiusura a prova di bambino. Ogni flacone contiene 30 compresse, un essicante di gel di silice, una spirale in poliestere ed è confezionato in una scatola di cartone.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio e produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio:

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

Österreich

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali:

<https://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.