

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Omjjara 100 mg comprimate filmate
Omjjara 150 mg comprimate filmate
Omjjara 200 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Omjjara 100 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține diclorhidrat de momelotinib monohidrat, echivalent cu momelotinib 100 mg.

Excipient cu efect cunoscut

lactoză monohidrat 50,8 mg per comprimat.

Omjjara 150 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține diclorhidrat de momelotinib monohidrat, echivalent cu momelotinib 150 mg.

Excipient cu efect cunoscut

lactoză monohidrat 76,1 mg per comprimat.

Omjjara 200 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține diclorhidrat de momelotinib monohidrat, echivalent cu momelotinib 200 mg.

Excipient cu efect cunoscut

lactoză monohidrat 101,5 mg per comprimat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Omjjara 100 mg comprimate filmate

Comprimate rotunde, de culoare maro, cu diametrul de aproximativ 8,7 mm, marcate cu un „M” subliniat pe o față și cu „100” pe cealaltă față.

Omjjara 150 mg comprimate filmate

Comprimate în formă de triunghi, de culoare maro, cu dimensiuni de aproximativ 10,5 x 10,9 mm,

marcate cu un „M” subliniat pe o față și cu „150” pe cealaltă față.

Omjjara 200 mg comprimate filmate

Comprimate în formă de capsulă, de culoare maro, cu dimensiuni de aproximativ 7,3 x 15,4 mm, marcate cu un „M” subliniat pe o față și cu „150” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Omjjara este indicat pentru tratamentul splenomegaliei sau al simptomelor asociate bolii la pacienții adulți cu anemie moderată până la severă, care au mielofibroză primară, mielofibroză post-policitemie vera sau mielofibroză post-trombocitemie esențială și care nu au fost expuși anterior la inhibitori din familia kinazelor Janus (JAK) sau care au fost tratați cu ruxolitinib.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie început și monitorizat de către un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Doze

Omjjara nu trebuie utilizat în asociere cu alți inhibitori JAK.

Doza recomandată este de 200 mg o dată pe zi.

Numărul total al celulelor sanguine și testele funcției hepatice trebuie efectuate înainte de inițierea tratamentului, periodic în timpul tratamentului și conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.4).

Modificări ale dozei

Trebuie luate în considerare modificări ale dozei în cazul toxicităților hematologice și non-hematologice (tabelul 1).

Tabelul 1: Modificări ale dozei în cazul reacțiilor adverse

Toxicitate hematologică		
Trombocitopenie		Modificarea dozei ^a
Numărul de trombocite la momentul inițial	Numărul de trombocite	
$\geq 100 \times 10^9/l$	$20 \times 10^9/l$ până la $<50 \times 10^9/l$	Se reduce doza zilnică cu 50 mg față de ultima doză administrată.
	$<20 \times 10^9/l$	Se întrerupe administrarea până când numărul trombocitelor revine la $50 \times 10^9/l$. Se reia administrarea Omjjara cu o doză zilnică redusă cu 50 mg față de ultima doză administrată ^b .
$\geq 50 \times 10^9/l$ până la $<100 \times 10^9/l$	$<20 \times 10^9/l$	Se întrerupe administrarea până când numărul trombocitelor revine la $50 \times 10^9/l$. Se reia administrarea Omjjara cu o doză zilnică redusă cu 50 mg față de ultima doză administrată ^b .

$<50 \times 10^9/l$	$<20 \times 10^9/l$	Se întrerupe administrarea până când numărul trombocitelor revine la momentul inițial. Se reia administrarea Omjjara cu o doză zilnică redusă cu 50 mg față de ultima doză administrată ^b .
Neutropenie		Modificarea dozei^a
NAN $<0,5 \times 10^9/l$		Se întrerupe administrarea până când NAN $\geq 0,75 \times 10^9/l$ Se reia administrarea Omjjara cu o doză zilnică redusă cu 50 mg față de ultima doză administrată ^b
Toxicități non-hematologice		
Hepatotoxicitate (cu excepția cazului în care există alte cauze aparente)		Modificarea dozei^a
ALT și/sau AST $>5 \times \text{LSN}$ (sau $>5 \times$ valoarea inițială, dacă valoarea inițială este anormală) și/sau bilirubinemia totală $>2 \times \text{LSN}$ (sau $>2 \times$ valoarea inițială, dacă valoarea inițială este anormală)		Se întrerupe administrarea până când valorile AST și ALT $\leq 2 \times \text{LSN}$ sau revin la valoarea inițială și bilirubinemia totală $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ sau revine la valoarea inițială. Se reia administrarea Omjjara cu o doză zilnică redusă cu 50 mg față de ultima doză administrată ^b În cazul reapariției unor creșteri ale valorilor ALT sau AST $>5 \times \text{LSN}$, se oprește definitiv tratamentul cu Omjjara
Alte toxicități non-hematologice		Modificarea dozei^a
Gradul 3 sau mai mare ^c Gradul 2 sau mai mare ^c cu sângerare		Se întrerupe tratamentul până când toxicitatea revine la grad 1 sau mai puțin (sau la nivelul inițial) Se reia administrarea Omjjara cu o doză zilnică redusă cu 50 mg față de ultima doză administrată ^b

NAN = Număr absolut de neutrofile; ALT = alanin aminotransferaza; AST = aspartat aminotransferaza; LSN = limita superioară a valorilor normale.

^a Se reîncepe tratamentul sau se crește doza până la doza administrată inițial, după cum este adecvat din punct de vedere clinic.

^b Se poate reîncepe tratamentul cu doza de 100 mg, dacă s-a administrat anterior 100 mg.

^c Clasificate pe grade de severitate utilizând Criteriile de terminologie comună pentru evenimentele adverse ale Institutului Național Oncologic (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE).

Tratamentul cu Omjjara trebuie întrerupt la pacienții care nu pot tolera o doză de 100 mg o dată pe zi.

Durata de utilizare

Tratamentul poate fi continuat atât timp cât beneficiul-risc rămâne pozitiv pentru pacienți, în funcție de evaluarea medicului curant.

Doza omisă

Dacă este omisă o doză de Omjjara, următoarea doză programată trebuie luată în ziua următoare. Nu trebuie luate două doze în același timp pentru a compensa doza omisă.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (>15 ml/min).

Omjjara nu a fost studiat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 4.4). Doza inițială recomandată de Omjjara este de 150 mg o dată pe zi la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh) (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Omjjara la copii și adolescenți cu vârsta de până la 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Omjjara se administrează numai pe cale orală și poate fi luat cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Sarcina și alăptarea (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Infecții

La pacienții tratați cu Omjjara au apărut infecții, inclusiv infecții bacteriene și virale grave și letale (inclusiv COVID-19) (vezi pct. 4.8). Tratamentul cu Omjjara nu trebuie inițiat la pacienții cu infecții active. Medicii trebuie să observe cu atenție pacienții cărora li se administrează Omjjara pentru a depista semne și simptome de infecții (inclusiv, dar fără a se limita la, febră, tuse, diaree, vărsături, greață și durere la urinare) și pentru a institui prompt tratamentul adecvat.

Reactivarea hepatitei B

Au fost raportate creșteri ale încărcăturii virale în caz de hepatită B (titrul ADN-VHB), cu sau fără creșteri asociate ale valorilor alanin aminotransferazei (ALT) sau aspartat aminotransferazei (AST), la pacienții cu infecție cronică cu virusul hepatitic B (VHB) care iau inhibitori JAK, inclusiv Omjjara. Efectul Omjjara asupra replicării virale la pacienții cu infecție cronică cu VHB este necunoscut. Pacienții cu infecție cronică cu VHB cărora li se administrează Omjjara, trebuie tratați și monitorizați pentru infecția cronică cu VHB în conformitate cu ghidurile clinice pentru VHB.

Trombocitopenie și neutropenie

La pacienții tratați cu Omjjara s-a observat un nou episod de trombocitopenie severă (grad ≥ 3) și neutropenie (vezi pct. 4.8). Înainte de începerea tratamentului cu Omjjara, periodic în timpul tratamentului și conform indicațiilor clinice, trebuie efectuată o hemoleucogramă completă, inclusiv numărul de trombocite. Poate fi necesară întreruperea tratamentului sau reducerea dozei.

Monitorizarea funcției hepatice

Testele funcției hepatice trebuie efectuate înainte de începerea tratamentului cu Omjjara, periodic în timpul tratamentului și conform indicațiilor clinice. Dacă se suspectează creșteri ale valorilor ALT, AST sau bilirubinemiei legate de tratament, poate fi necesară întreruperea tratamentului sau reducerea dozei (vezi pct. 4.2).

Evenimente adverse cardiovasculare majore (EACM)

Într-un studiu randomizat, controlat cu comparator activ, de mari proporții, efectuat cu tofacitinib (un alt inhibitor JAK) la pacienții cu poliartrită reumatoidă cu vârsta de 50 ani și peste, cu cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, s-a observat o incidență mai mare de evenimente adverse cardiovasculare majore (EACM), definite ca deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic (IM) neletal și accident vascular cerebral neletal, în cazul administrării de tofacitinib, comparativ cu inhibitorii de TNF.

La pacienții cărora li s-a administrat Omjjara, au fost raportate evenimente EACM, cu toate acestea, nu a fost stabilită o relație cauzală. Înainte de începerea sau continuarea terapiei cu Omjjara, trebuie avute în vedere beneficiile și riscurile pentru fiecare pacient în parte, în special la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste, la pacienții care fumează sau care au fumat mult timp în trecut și la pacienții cu antecedente de boală cardiovasculară aterosclerotică sau alți factori de risc cardiovascular.

Tromboză

Într-un studiu randomizat, controlat cu comparator activ, de mari proporții, efectuat cu tofacitinib (un alt inhibitor JAK) la pacienții cu poliartrită reumatoidă cu vârsta de 50 ani și peste, cu cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, s-a observat o rată mai mare, dependentă de doză, de evenimente tromboembolice venoase (ETV), inclusiv tromboză venoasă profundă (TVP) și embolie pulmonară (EP), în cazul administrării de tofacitinib, comparativ cu inhibitorii de TNF.

La pacienții cărora li s-a administrat Omjjara au fost raportate evenimente de TVP și EP. Cu toate acestea, nu a fost stabilită nicio legătură cauzală asociată. La pacienții cu mielofibroză tratați cu Omjjara în studiile clinice, incidențele evenimentelor tromboembolice au fost similare la pacienții tratați cu Omjjara și pacienții din grupul de control. Înainte de începerea sau continuarea terapiei cu Omjjara, trebuie avute în vedere beneficiile și riscurile pentru fiecare pacient în parte, în special la pacienții cu factori de risc cardiovascular (vezi și pct. 4.4 „Evenimente adverse cardiovasculare majore (EACM)”).

Pacienții cu simptome de tromboză trebuie evaluați prompt și tratați corespunzător.

Afecțiuni maligne secundare

Într-un studiu randomizat, controlat cu comparator activ, de mari proporții, efectuat cu tofacitinib (un alt inhibitor JAK) la pacienții cu poliartrită reumatoidă cu vârsta de 50 ani și peste, cu cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, s-a observat o incidență mai mare de afecțiuni maligne, în special cancer pulmonar, limfom și cancer cutanat non-melanom (CPNM), în cazul administrării de tofacitinib, comparativ cu inhibitorii de TNF.

La pacienții cărora li s-au administrat inhibitori JAK, inclusiv Omjjara, au fost raportate limfom și alte afecțiuni maligne. Cu toate acestea, nu a fost stabilită nicio legătură cauzală.

Interacțiuni

Pe baza potențialului Omjjara de a crește concentrațiile plasmatice ale anumitor medicamente (de exemplu, substraturi sensibile ale proteinei de rezistență la neoplasmul mamar [BCRP], cum ar fi rosuvastatină și sulfasalazină), pacienții trebuie monitorizați pentru reacții adverse în cazul administrării concomitente (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de inductori puternici ai citocromului P450 (CYP) 3A4 poate duce la scăderea expunerii la Omjjara și, în consecință, la un risc de reducere a eficacității. Prin urmare, se recomandă monitorizarea suplimentară a semnelor și simptomelor clinice ale mielofibrozei în cazul utilizării concomitente de Omjjara și inductori puternici ai CYP3A4 (inclusiv, dar fără a se limita la carbamazepină, fenobarbital, fenitoină și sunătoare [*Hypericum perforatum*]) (vezi pct. 4.5).

Femei cu potențial fertil

Având în vedere că nu se cunoaște cu certitudine dacă Omjjara poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale, femeile care utilizează contraceptive hormonale cu acțiune sistemică, trebuie să adauge o metodă de tip barieră în timpul tratamentului și timp de cel puțin 1 săptămână după ultima doză de Omjjara (vezi pct. 4.5 și 4.6).

Excipienți cu efect cunoscut

Omjjara conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul altor medicamente asupra momelotinib

Momelotinib este metabolizat de mai multe enzime CYP (inclusiv CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 și CYP1A2) și aldehyd-oxidază, CYP3A4 având cea mai mare contribuție.

Inhibitori puternici ai CYP3A4

Dozele repetate de rifampicină (600 mg pe zi timp de 7 zile) au scăzut $C_{\max}$ a momelotinib cu 29,4% și $ASC_{\inf}$ cu 46,1% în comparație cu momelotinib (200 mg doză unică) plus rifampicină în doză unică (600 mg), pentru a capta efectul inductor al rifampicinei. Administrarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4 poate duce la scăderea expunerii la momelotinib și, în consecință, la un risc de reducere a eficacității. Prin urmare, se recomandă monitorizarea suplimentară a semnelor și simptomelor clinice ale mielofibrozei la utilizarea concomitentă de momelotinib și inductori puternici ai CYP3A4 (inclusiv, dar fără a se limita la carbamazepină, fenobarbital, fenitoină și sunătoare [*Hypericum perforatum*]).

Dozele repetate de rifampicină (600 mg pe zi timp de 7 zile) nu au modificat $C_{\max}$ a momelotinib și au scăzut $ASC_{\inf}$ a momelotinib cu 15,3% în comparație cu momelotinib în monoterapie (200 mg doză unică), captând efectul combinat al inducerii CYP3A4 și al peptidei transportoare de anioni organici (OATP)1B1 și inhibarea OATP1B3. Momelotinib poate fi administrat concomitent cu rifampicină fără modificarea dozei.

Transportori

Momelotinib este un substrat al transportatorilor OATP1B1 și OATP1B3. Administrarea concomitentă cu o singură doză de rifampicină, captând efectul de inhibare a OATP1B1/1B3, a crescut moderat expunerea la momelotinib ($C_{\max}$ cu 40,4% și $ASC_{\inf}$ cu 57,1%). Prin urmare, se recomandă prudență și monitorizarea reacțiilor adverse în cazul utilizării concomitente a inhibitorilor OATP1B1/1B3, inclusiv ciclosporină.

Efectul momelotinib asupra altor medicamente

Transportori

Momelotinib este un inhibitor al BCRP. Administrarea concomitentă a unei doze unice de rosuvastatină 10 mg (un substrat BCRP) cu doze repetate de momelotinib (200 mg o dată pe zi) a crescut $C_{\max}$ a rosuvastatinei de 3,2 ori și ASC de 2,7 ori, ceea ce poate crește riscul de reacții adverse ale rosuvastatinei. $T_{\max}$ și $t_{1/2}$ ale rosuvastatinei au rămas nemodificate. Momelotinib poate crește expunerea la alte substraturi sensibile ale BCRP, inclusiv sulfasalazină.

Momelotinib poate inhiba P-gp la nivelul intestinului și poate duce la expunere sistemică crescută pentru substraturile P-gp. Prin urmare, se recomandă prudență atunci când se administrează momelotinib concomitent cu substraturi P-gp cu un indice terapeutic îngust.

Momelotinib poate inhiba transportatorul de cationi organici 1 (OCT1). Metabolitul activ al momelotinibului, M21, poate inhiba transportorul 1 de extrudare toxine și multidrog (MATE1). Momelotinib și M21 nu au fost evaluate pentru inhibarea MATE2-K. Prin urmare, se recomandă prudență atunci când se administrează momelotinib concomitent cu substraturi sensibile ale OCT1, MATE1 și MATE2-K (de exemplu, metformin).

Substraturi ale CYP450

Momelotinib poate induce CYP1A2 și CYP2B6 și poate inhiba CYP2B6. Prin urmare, medicamentele cu indice terapeutic îngust sau care sunt substraturi sensibile ale CYP1A2 (de exemplu, teofilină, tizanidină) sau CYP2B6 (de exemplu, ciclofosfamidă) trebuie administrate concomitent cu momelotinib cu prudență.

Contraceptivele hormonale

Dozele repetate de momelotinib nu au influențat expunerea la midazolam, un substrat sensibil al CYP3A. Cu toate acestea, riscul de inducere a altor enzime reglate de receptorul pregnane X (PXR), în afară de CYP3A4, nu poate fi exclus complet și eficacitatea administrării concomitente a contraceptivelor cu acțiune sistemică poate fi redusă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil/Contracepția

Femeile cu potențial fertil trebuie sfătuite să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu Omjjara. În prezent nu se știe dacă Omjjara poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale cu acțiune sistemică, prin urmare femeile care utilizează contraceptive hormonale cu acțiune sistemică trebuie să adauge o metodă de tip barieră în timpul tratamentului și timp de cel puțin 1 săptămână după ultima doză de Omjjara (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Sarcina

Nu există date privind utilizarea momelotinib la femeile gravide. Studiile la animale au arătat toxicitate embrio-fetală la expuneri mai mici decât expunerea la om la doza recomandată (vezi pct. 5.3). Pe baza mecanismului său de acțiune, Omjjara poate fi nociv pentru făt. Ca inhibitor JAK, s-a demonstrat că Omjjara provoacă mortalitate embrio-fetală și teratogenitate la femelele gestante de șobolan și iepure la expuneri relevante clinic. Omjjara este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Dacă Omjjara este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timp ce ia acest medicament, pacienta trebuie să întrerupă tratamentul și să fie informată cu privire la posibilul pericol pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă momelotinib/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Momelotinib a fost detectat la puii de șobolan alăptați de femele tratate și a indus evenimente adverse la pui (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru sugari. Omjjara este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectele momelotinib asupra fertilității masculine sau feminine. În studiile la animale, momelotinib a afectat fertilitatea masculilor și femelelor de șobolan (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Omjjara poate avea o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, pot apărea amețeli sau vedere încețoșată. Pacienții care prezintă amețeli sau vedere încețoșată după administrarea Omjjara, trebuie să fie precauți atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța Omjjara, evaluată în trei studii randomizate, controlate cu comparator activ, multicentre, efectuate la adulți cu mielofibroză (MOMENTUM, SIMPLIFY-1 și SIMPLIFY-2), este prezentată mai jos (tabelul 2). Dintre pacienții tratați cu Omjjara 200 mg zilnic în perioada de tratament randomizat a studiilor clinice (n = 448), cele mai frecvente reacții adverse au fost diaree (23%), trombocitopenie (21%), greață (17%), cefalee (13. %), amețeli (13%), oboseală (12%), astenie (11%), dureri abdominale (11%) și tuse (10%).

Cea mai frecventă reacție adversă severă ($\geq$ grad 3) a fost trombocitopenia (12%). Cea mai frecventă reacție adversă care a condus la întreruperea tratamentului cu Omjjara a fost trombocitopenia (2,5%). Cea mai frecventă reacție adversă care a necesitat reducerea dozei și/sau întreruperea tratamentului a fost trombocitopenia (7%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost identificate la 448 pacienți expuși la Omjjara pe o durată medie de 24 săptămâni în timpul studiilor clinice (vezi pct. 5.1). Reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO) și după frecvență. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite ca:

Foarte frecvente: $\geq 1/10$

Frecvente: $\geq 1/100$ și $< 1/10$

Mai puțin frecvente: $\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$

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

Cu frecvență necunoscută: nu poate fi estimată din datele disponibile

Tabelul 2: Rezumatul reacțiilor adverse raportate în studiile de fază 3 la adulți cu mielofibroză

Aparate, sisteme și organe (ASO)	Reacție adversă	Categoria de frecvență
Infecții și infestări	Infecție la nivelul tractului urinar, infecție a căilor respiratorii superioare, pneumonie, rinofaringită, COVID 19, cistită, bronșită, herpes bucal, sinuzită, herpes zoster, celulită, infecție a căilor respiratorii, sepsis, infecție a căilor respiratorii inferioare, candidoză orală, infecție cutanată, gastroenterită	Frecvente
	pneumonie COVID-19	Mai puțin frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	Trombocitopenie ^a	Foarte frecvente
	Neutropenie ^b	Frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate ^c	Cu frecvență necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție	Deficit de vitamina B1	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli, cefalee	Foarte frecvente

Aparate, sisteme și organe (ASO)	Reacție adversă	Categoria de frecvență
	Sincopă, neuropatie periferică ^d , parestezie	Frecvente
Tulburări oculare	Vedere încețoșată	Frecvente
Tulburări acustice și vestibulare	Vertij	Frecvente
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială, hematom, hiperemie facială	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Foarte frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, durere abdominală, greață	Foarte frecvente
	Vărsături, constipație	Frecvente
Tulburări ale pielii și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată ^e	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie, durere în extremități	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie, oboseală	Foarte frecvente
	Pirexie	Frecvente
Investigații diagnostice	Creștere a valorii alanin aminotransferazei (ALT), creștere a valorii aspartat aminotransferazei (AST)	Frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Contuzie	Frecvente

^a Trombocitopenia include scăderea numărului de trombocite.

^b Neutropenia include scăderea numărului de neutrofile.

^c Reacție adversă la medicament observată în perioada de după punere pe piață.

^d Neuropatia periferică include neuropatia senzitivă periferică, neuropatia motorie periferică, neuropatia periferică, neuropatia periferică senzitivo-motorie, nevralgia și polineuropatia.

^e Erupția cutanată include erupția maculo-papulară, eritematoasă, medicamentoasă, foliculară, maculară și erupția pustulară.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Infecții

În cele trei studii clinice randomizate, cele mai frecvente infecții au fost infecția tractului urinar (6%), infecția tractului respirator superior (4,9%), pneumonia (3,6%), rinofaringita (2,9%), COVID 19 (2,7%), cistita (2,7%), bronșita (2,5%) și herpesul oral (2,5%). Majoritatea infecțiilor au fost ușoare sau moderate; cele mai frecvent raportate infecții severe ($\geq$ gradul 3) au fost pneumonia, sepsisul, infecția tractului urinar, celulita, pneumonia COVID 19, COVID 19, herpes zoster, cistita și infecția cutanată. Proporția de pacienți care au întrerupt tratamentul din cauza unei infecții a fost de 2% (9/448). Infecțiile letale au fost raportate la 2,2% (10/448) dintre pacienți (cel mai frecvent raportate COVID 19 și pneumonie COVID 19).

Trombocitopenie

În cele trei studii clinice randomizate, 21% (94/448) dintre pacienții tratați cu Omjjara au prezentat trombocitopenie; 12% (54/448) dintre pacienții tratați cu Omjjara au prezentat trombocitopenie severă ($\geq$ grad 3). Proporția de pacienți care au întrerupt tratamentul din cauza trombocitopeniei a fost de 2,5% (11/448).

Neuropatie periferică

În cele trei studii clinice randomizate, 8,7% (39/448) dintre pacienții tratați cu Omjjara au prezentat neuropatie periferică. Majoritatea cazurilor au fost ușoare sau moderate, în timp ce unul dintre cele 39 cazuri a fost sever ($\geq$ grad 3). Proporția de pacienți care au întrerupt tratamentul din cauza neuropatiei periferice a fost de 0,7% (3/448).

Valori crescute ale ALT/AST

În cele trei studii clinice randomizate, creșteri noi sau agravate ale valorilor ALT și AST (toate gradele) au apărut la 20% (88/448) și, respectiv, 20% (90/448), dintre pacienții tratați cu Omjjara; Creșteri ale valorilor transaminazelor de gradul 3 și 4 au apărut la 1,1% (5/448) și, respectiv, 0,2% (1/448) dintre pacienți. În studiile clinice, au fost raportate afecțiuni hepatice reversibile induse de medicament la pacienții cu mielofibroză tratați cu Omjjara.

Erupții cutanate

Au fost raportate cazuri de erupții cutanate (inclusiv eritem polimorf și un caz de necroliză epidermică toxică [NET]) care au necesitat spitalizare după punerea pe piață a medicamentului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Dacă se suspectează un supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru detectarea oricăror semne sau simptome ale reacțiilor sau efectelor adverse și trebuie instituite imediat măsuri standard de îngrijire adecvate. Abordarea terapeutică ulterioară trebuie să fie conform indicațiilor clinice. Nu este de așteptat ca hemodializa să intensifice eliminarea momelotinibului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, inhibitori ai protein-kinazei, codul ATC: L01EJ04

Mecanism de acțiune

Momelotinib și principalul său metabolit circulant la om (M21), sunt inhibitori ai Janus Kinazei 1 și 2 de tip sălbatic (JAK1/JAK2) și ai JAK2^{V617F} de tip mutant, care contribuie la semnalizarea unui număr de citokine și factori de creștere importanți pentru hematopoieza și funcția imună. JAK1 și JAK2 recrutează și activează proteinele STAT (traductoare de semnal și activatoare ale transcripției) care controlează transcripția genelor care afectează inflamația, hematopoieza și reglarea imunității. Mielofibroza este un neoplasm mieloproliferativ asociat cu activarea constitutivă și semnalizarea JAK dereglată, care contribuie la inflamația și hiperactivarea crescută a receptorului activinei A de tip 1 (ACVR1), cunoscut și sub denumirea de kinaza-2 similară receptorului activinei (ALK-2). În plus, momelotinib și M21 sunt inhibitori direcți ai ACVR1, care reglează în continuare expresia hepcidinei hepatice, rezultând o disponibilitate crescută a fierului și producerea de globule roșii. Momelotinib și M21 pot inhiba și alte kinaze, cum sunt alți membri ai familiei JAK, inhibitorul κ B kinazei (IKK), kinaza 1 asociată receptorului interleukin-1 (IRAK1) și altele.

Efecte farmacodinamice

Momelotinib inhibă fosforilarea STAT3 indusă de citokine în sângele integral de la pacienții cu mielofibroză și inhibă hepcidina. Inhibarea maximă a fosforilării STAT3 a avut loc la 2 ore după administrarea momelotinibului, inhibarea persistând timp de cel puțin 6 ore. A fost observată o reducere acută și susținută a hepcidinei circulante pe durata studiului de 24 săptămâni, asociată cu creșterea valorilor ferului și hemoglobinei, după administrarea de momelotinib la pacienții cu mielofibroză.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea momelotinibului în tratamentul pacienților cu mielofibroză a fost evaluată în două studii randomizate de fază 3, MOMENTUM și SIMPLIFY-1.

Pacienți cu mielofibroză care au fost tratați cu ruxolitinib

MOMENTUM a fost un studiu de fază 3, dublu-orb, randomizat 2:1, controlat cu comparator activ, efectuat la 195 pacienți cu mielofibroză, simptomatici, cu anemie tratați anterior un inhibitor JAK. La toți pacienții s-a administrat ruxolitinib și la 4,6% dintre pacienți s-a administrat și fedratinib; tratamentul anterior cu inhibitori JAK a fost de ≥ 90 zile sau ≥ 28 zile dacă terapia a fost întreruptă de necesitatea administrării de transfuzii cu eritrocite sau din cauza trombocitopeniei de gradul 3 sau 4, anemiei sau hematomului.

Pacienții au fost tratați cu Omjjara 200 mg o dată pe zi sau cu danazol 300 mg de două ori pe zi timp de 24 săptămâni, după care au intrat în faza de tratament deschis cu Omjjara. Cele două obiective principale de evaluare a eficacității au fost procentul de pacienți cu o reducere a scorului total al simptomelor (TSS) de 50% sau mai mare de la momentul inițial până la săptămâna 24 (măsurată prin Formularul de evaluare a simptomelor de mielofibroză [MFSAF] v4.0) și procentul de pacienți care nu au avut nevoie de transfuzie (TI) în săptămâna 24 (definită ca lipsă de administrare de transfuzii și toate valorile hemoglobinei ≥ 8 g/dl în cele 12 săptămâni, înainte de săptămâna 24). Un obiectiv secundar cheie a luat în calcul procentul de subiecți cu o reducere $\geq 35\%$ a volumului splinei în săptămâna 24, față de valoarea inițială.

În funcție de criteriile de eligibilitate, pacienții au fost simptomatici, cu un TSS MFSAF de ≥ 10 puncte la screening (media MFSAF TSS 27 la momentul inițial) și aveau anemie cu valori ale hemoglobinei (Hgb) < 10 g/dl. Jurnalul zilnic MFSAF a inclus simptomele de bază ale MF: transpirații nocturne, disconfort abdominal, durere sub rebordul costal stâng, oboseală, sațietate precoce, prurit și dureri osoase. Elementul de inactivitate a fost exclus din calculul TSS. Fiecare dintre simptomele MFSAF v.4.0 a fost măsurat pe o scară de la 0 (absent) la 10 (cel mai rău imaginabil). La momentul inițial, pacienții eligibili trebuiau să aibă o splină mărită și un număr minim de trombocite de $25 \times 10^9/l$.

Pacienții au fost tratați anterior cu inhibitori JAK, pentru o durată medie de 99 săptămâni. Vârsta medie a fost de 71 ani (interval 38 până la 86 ani); 79% aveau 65 ani sau mai mult, iar 31% aveau vârsta de 75 ani sau mai mult, iar 63% erau bărbați. Șaizeci și patru la sută (64%) dintre pacienți au avut mielofibroză primară, 19% au avut mielofibroză post-PV și 17% au avut mielofibroză post-ET. Cinci procente (5%) dintre pacienți au avut risc intermediar-1, iar 57% au avut risc intermediar-2, iar 35% au avut boală cu risc crescut, determinat de Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS). Șaisprezece procente (16%) dintre pacienți au avut trombocitopenie severă (definită ca valori ale trombocitelor mai mici de $50 \times 10^9/l$). Patruzeci și opt la sută (48%) dintre pacienți au avut anemie severă (definită ca valori inițiale Hgb < 8 g/dl). În cele 8 săptămâni înainte de înrolare, la 79% s-au administrat transfuzii cu eritrocite. La momentul inițial, 13% și, respectiv, 15% dintre pacienții tratați cu Omjjara și, respectiv, danazol, nu au avut nevoie de transfuzie (nicio transfuzie și toate valorile hemoglobinei ≥ 8 g/dl în cele 12 săptămâni înainte de administrare). Valoarea mediană inițială a Hgb a fost de 8,0 g/dl (interval de la 3,8 g/dl până la 10,7 g/dl), iar numărul median de trombocite a fost de $96 \times 10^9/l$ (interval de la $24 \times 10^9/l$ până la $733 \times 10^9/l$). Lungimea mediană inițială a splinei a fost de 11,0 cm, determinată prin palpate sub rebordul costal stâng; volumul

median al splinei (măsurat prin imagistică prin rezonanță magnetică [IRM] sau tomografie computerizată [TC]) a fost de 2105 cm³ (interval 609 până la 9717 cm³).

În săptămâna 24, un procent semnificativ mai mare de pacienți tratați cu Omjjara a obținut o reducere a TSS de 50% sau mai mare față de valoarea inițială (superioritate, unul dintre obiectivele principale) și o reducere a volumului splinei cu 35% sau mai mare față de valoarea inițială (superioritate, unul dintre obiectivele secundare) (tabelul 3).

Tabelul 3: Procentul de pacienți care au obținut reducerea simptomelor și reducerea volumului splinei în săptămâna 24 (MOMENTUM)

	Omjjara n = 130	Danazol n = 65
Pacienți cu reducere a TSS cu 50% sau mai mult, n (%)	32 (25%)	6 (9%)
Diferența de tratament ^a (Î 95%)	16% (6, 26)	
Valoarea p (superioritate)	0,0095	
Pacienți cu reducere a volumului splenic cu 35% sau mai mult, n (%)	29 (22%)	2 (3%)
Diferența de tratament ^a (Î 95%)	18% (10, 27)	
Valoarea p (superioritate)	0,0011	

TSS = scorul total al simptomelor; Î = interval de încredere.

^a Superioritatea bazată pe un test stratificat Cochran Mantel Haenszel.

Un procentaj numeric mai mare dintre pacienții tratați cu Omjjara (30%; 39/130) au atins independența față de transfuzie (definită ca lipsă a administrării de transfuzii și toate valorile Hgb $\geq$ 8 g/dl în cele 12 săptămâni înainte de săptămâna 24), comparativ cu 20% (13/65) pentru danazol în săptămâna 24.

Pacienți cu mielofibroză care nu au fost tratați anterior cu inhibitori JAK

SIMPLIFY-1 a fost un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu comparator activ efectuat la 432 pacienți cu mielofibroză care nu utilizaseră anterior un inhibitor JAK. Analizele post-hoc au fost efectuate la un subgrup de 181 pacienți cu anemie moderată până la severă (Hgb <10 g/dl). Caracteristicile inițiale și rezultatele eficacității sunt furnizate pentru acest subgrup.

În populația totală, obiectivul principal privind eficacitatea a fost procentul de pacienți cu răspuns în ceea ce privește volumul splinei (reducere cu 35% sau mai mare) în săptămâna 24. Obiectivele secundare au inclus rata de răspuns la TSS în Formularul de evaluare a simptomelor neoplasmului mieloproliferativ modificat (MPN-SAF) în săptămâna 24 (definită ca procentul de pacienți cu o reducere a TSS de 50% sau mai mare de la momentul inițial la săptămâna 24) și independență față de transfuzie în săptămâna 24 (definită ca lipsă a administrării de transfuzii și toate valorile Hgb $\geq$ 8 g/dl în cele 12 săptămâni înainte de săptămâna 24).

În funcție de criteriile de eligibilitate, răspunsul pacientului TSS a fost măsurat prin jurnalul modificat MPN-SAF v2.0 (media MPN-SAF TSS 19 la momentul inițial). Elementul de inactivitate a fost exclus din calculul TSS. La momentul inițial pacienții eligibili trebuiau să aibă și o splină mărită și un număr minim de trombocite de $50 \times 10^9/l$.

În subgrupul cu anemie, vârsta medie a fost de 68 ani (interval între 25 și 86 ani), cu 67% dintre pacienți cu vârsta peste 65 ani, iar 19% cu vârsta de 75 ani sau peste și 59% bărbați. Șaizeci și trei la sută (63%) dintre pacienți au avut mielofibroză primară, 13% au avut mielofibroză post-PV și 24% au avut mielofibroză post-ET. Patru la sută (4%) dintre pacienți au avut risc intermediar-1, iar 25% au avut risc intermediar-2, iar 71% au avut boală cu risc crescut, determinat de Sistemul Internațional de Scoring Prognostic (IPSS). În acest studiu, 42% dintre pacienți au avut anemie moderată până la severă (definită ca valori inițiale ale Hgb <10 g/dl). În cele 8 săptămâni înainte de înscriere, la 55%

dintre pacienți s-au administrat transfuzii cu eritrocite. La momentul inițial, la 29% și, respectiv, 44% dintre pacienții tratați cu Omjjara și, respectiv, ruxolitinib, nu s-au administrat transfuzii (nicio transfuzie și toate valorile hemoglobinei ≥ 8 g/dl în cele 12 săptămâni înainte de administrare). Valoarea mediană inițială a Hgb a fost de 8,8 g/dl (interval de la 6 g/dl la 10 g/dl), iar numărul median de trombocite a fost de $193 \times 10^9/l$ la momentul inițial (interval de la $54 \times 10^9/l$ la $2865 \times 10^9/l$). Lungimea mediană inițială a splinei a fost de 12,0 cm, determinată prin palpate sub rebordul costal stâng; volumul median al splinei (măsurat prin RMN sau CT) a fost de 1843 cm³ (interval 352 până la 9022 cm³). Caracteristicile inițiale ale populației generale au fost similare cu subgrupul cu anemie, cu excepția severității anemiei și a necesităților de transfuzie.

Pacienții au fost tratați cu Omjjara 200 mg pe zi sau cu doza ajustată de ruxolitinib de două ori pe zi timp de 24 săptămâni, după care au intrat în faza de tratament deschis cu Omjjara, fără reducerea graduală a terapiei cu ruxolitinib. Eficacitatea Omjjara în SIMPLIFY-1 s-a bazat pe analiza post-hoc a răspunsului volumului splinei (reducere cu 35% sau mai mare) în subgrupul de pacienți cu anemie (valori Hgb < 10 g/dl) (tabelul 4). În acest subgrup, un procentaj numeric mai mic dintre pacienții tratați cu Omjjara (25%) au obținut o reducere a SST de 50% sau mai mare în săptămâna 24, comparativ cu cei din grupul de tratament cu ruxolitinib (36%).

Tabelul 4: Procentul de pacienți care au obținut reducerea volumului splinei în săptămâna 24 din subgrupul cu anemie (SIMPLIFY-1)

	Omjjara n = 86	Ruxolitinib n = 95
Pacienți cu reducere a volumului splenic cu 35% sau mai mult, n (%) (Î 95%)	27 (31%) (22, 42)	31 (33%) (23, 43)

În populația totală, procentul de pacienți care au obținut o reducere de 35% sau mai mare față de valoarea inițială a volumului splinei (non-inferioritate, obiectiv primar) în săptămâna 24 a fost de 27% pentru Omjjara și de 29% pentru ruxolitinib (diferența de tratament 9%; Î 95%: 2, 16, valoarea p: 0,014).

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Omjjara la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul mielofibrozei (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Momelotinib este absorbit rapid după administrarea orală, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) a fost atinsă în decurs de 3 ore după administrarea dozei, cu expuneri plasmatice care cresc într-o manieră mai puțin proporțională cu doza, în special la doze peste 300 mg. Într-un studiu clinic, în cazul administrării dozei de 200 mg o dată pe zi, la starea de echilibru C_{max} medie a momelotinib (coeficientul de variație, % CV) a fost de 479 ng/ml (61%) și ASC_{tau} a fost de 3288 ng×oră/ml (60%) la pacienții cu mielofibroză.

La voluntari sănătoși, după mese cu conținut scăzut de grăsimi și cu conținut crescut de grăsimi, C_{max} a momelotinibului a fost cu 38% și, respectiv, 28% mai mare, iar ASC a fost cu 16% și, respectiv, 28% mai mare, comparativ cu cei aflați în condiții de repaus alimentar. Aceste modificări ale expunerii nu au fost semnificative clinic.

Distribuție

Legarea momelotinibului de proteinele plasmatică este de aproximativ 91% la om. Pe baza farmacocineticii populaționale, volumul mediu aparent de distribuție al momelotinibului la starea de echilibru a fost de 984 l la pacienții cu mielofibroză cărora li s-a administrat momelotinib 200 mg o dată pe zi, ceea ce sugerează o distribuție tisulară extinsă.

Metabolizare

Pe baza evaluării *in vitro*, momelotinib este metabolizat predominant de mai multe enzime CYP în următoarea ordine CYP3A4 (36%), CYP2C8 (19%), CYP2C19 (19%), CYP2C9 (17%) și CYP1A2 (9%). M21 este un metabolit activ, uman, care are aproximativ 40% din activitatea farmacologică a momelotinib și se formează prin metabolizarea de către CYP, urmată de metabolizare prin intermediul aldehyd-oxidazei. Raportul mediu M21/momelotinib al ASC a variat între 1,4 și 2,1.

Eliminare

După administrarea orală a unei doze de momelotinib 200 mg, timpul mediu de înjumătățire terminal ($t_{1/2}$) al momelotinibului a fost de aproximativ 4 până la 8 ore; timpul de înjumătățire al M21 a fost similar. Pe baza unui studiu clinic, clearance-ul total aparent (Cl/F) al momelotinibului a fost de 103 l/oră la pacienții cu mielofibroză.

Momelotinib este eliminat în principal prin metabolizare și apoi excretat în materiile fecale. După administrarea orală a unei doze unice de momelotinib marcat cu [^{14}C] la subiecții de sex masculin sănătoși, 69% din radioactivitate a fost excretată în materiile fecale (13% din doză ca momelotinib nemodificat) și 28% în urină (<1% din doză ca momelotinib nemodificat).

Evaluarea *in vitro* a potențialului de interacțiune cu medicamente (vezi și pct. 4.5)

Efectul momelotinibului asupra altor medicamente

Efectul momelotinibului asupra UDP-glucuronoziltransferazei (UGT)

Momelotinib este un inhibitor al UGT1A1 și UGT1A9 la concentrații relevante din punct de vedere clinic, dar relevanța clinică este necunoscută. Momelotinib și principalul său metabolit circulant nu sunt inhibitori ai celorlalte izoforme (UGT1A3/4/6 și 2B7) la concentrații relevante clinic.

Efectul momelotinibului asupra enzimelor CYP450

La concentrații relevante din punct de vedere clinic, nici momelotinib, nici metabolitul principal circulant, M21, nu reprezintă un risc de inhibare a CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 și CYP2D6.

Efectul momelotinibului asupra transportatorilor de medicamente

Datele *in vitro* indică faptul că momelotinib inhibă OCT1, iar metabolitul activ, M21, inhibă MATE1 la concentrații relevante clinic. Nici momelotinib, nici M21 nu au fost evaluate pentru inhibarea MATE2-K.

Datele *in vitro* indică faptul că nici momelotinib, nici metabolitul său principal, M21, nu inhibă următorii transportatori, la concentrații relevante din punct de vedere clinic: transportor de anioni organici 1 și 3 (OAT1, OAT3) și OCT2.

Efectul momelotinibului asupra contraceptivelor hormonale

Dozele repetate de momelotinib nu au influențat expunerea la midazolam, un substrat sensibil al CYP3A. Cu toate acestea, riscul de inducere a altor enzime reglementate de receptorul pregnane X (PXR), în afară de CYP3A4, nu poate fi exclus complet și eficacitatea contraceptivelor cu acțiune sistemică poate fi redusă în cazul administrării concomitente (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Grupe speciale de pacienți

Vârstă, greutate corporală, sex și rasă

Sexul și rasa (caucazian comparativ cu asiatic) nu au un efect clinic relevant asupra farmacocineticii momelotinibului pe baza datelor privind expunerea (ASC) la subiecții sănătoși. Rezultatele exploratorii ale analizei farmacocineticii populaționale la pacienți nu au evidențiat niciun efect al vârstei, greutății sau sexului asupra farmacocineticii momelotinibului.

Insuficiență hepatică

ASC a momelotinib a crescut cu 8% și 97% la subiecții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh) și, respectiv, severă (clasa C Child-Pugh), comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Carcinogeneză/mutageneză

Momelotinib nu a fost carcinogen la șoareci și șobolani la expuneri de până la 12 și 17 ori mai mari față de expunerea clinică la doza de 200 mg administrată o dată pe zi, luând în calcul ASC a momelotinibului plus ASC a metabolitului uman major activ, M21 (produs în cantități minime la șoareci, șobolani și iepuri).

Momelotinib nu a fost mutagen sau genotoxic pe baza rezultatelor unei serii de teste *in vitro* și *in vivo* pentru mutații genetice și aberații cromozomiale.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării

Fertilitatea

În studiile de fertilitate, momelotinib a fost administrat oral la masculii și femelele de șobolan.

La masculi, momelotinib a redus concentrația și motilitatea spermatozoizilor și a redus greutatea testiculelor și a veziculelor seminale la doze de 25 mg/kg/zi și mai mari (expuneri de 13 ori mai mari decât cea indusă de doza recomandată de 200 mg pe zi, pe baza ASC a momelotinibului plus ASC a M21), rezultând o scădere a fertilității la 68 mg/kg/zi.

Observațiile la femele au inclus scăderea funcției ovariane la 68 mg/kg/zi și scăderea numărului de sarcini, creșterea pierderii pre- și post-implantare, cu pierderea tuturor puilor la majoritatea animalelor la doze de 25 și 68 mg/kg/zi. Expunerile la valoarea dozei fără efecte adverse la masculii și femelele de șobolan au fost considerate a fi la doza de 5 mg/kg și zi au fost de aproximativ 3 ori mai mari decât cele induse de doza recomandată de 200 mg pe zi (pe baza ASC a momelotinibului plus ASC a M21).

Sarcina

În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la animale, administrarea orală de momelotinib la femele gestante de șobolan în timpul perioadei de organogeneză a determinat toxicitate maternă la doza de 12 mg/kg/zi și a fost asociată cu moarte embrionară, malformații viscerale și scădere a greutății fetale; au fost observate variații ale scheletului la doze de 6 și 12 mg/kg/zi și (aproximativ de 3,5 ori doza recomandată de 200 mg pe zi, pe baza ASC a momelotinibului plus ASC a M21). Nu s-au observat efecte asupra dezvoltării la doza de 2 mg/kg/zi, la expuneri echivalente cu cea indusă de doza recomandată de 200 mg (pe baza ASC a momelotinibului plus ASC a M21).

La femelele gestante de iepure, administrarea orală de momelotinib în timpul perioadei de organogeneză a determinat toxicitate maternă severă și dovezi de toxicitate embrio-fetală (scădere a greutății fetale, osificare întârziată la nivel osos și avort) la doza de 60 mg/kg/zi la o expunere mai mică decât cea indusă de doza recomandată de 200 mg (pe baza ASC a momelotinibului plus ASC a M21).

Într-un studiu de dezvoltare pre și post-natală, la șobolani s-a administrat oral momelotinib, din perioada de gestație până la sfârșitul alăptării. Dovezi de toxicitate maternă, letalitate embrionară și scădere a greutății la naștere au fost observate la doze de 6 și 12 mg/kg/zi. Supraviețuirea puilor a fost redusă semnificativ la doza de 12 mg/kg/zi administrată de la naștere până în ziua 4 de alăptare, la expuneri similare sau mai mici decât expunerea la doza recomandată (pe baza ASC a momelotinibului plus ASC a M21) și, prin urmare, a fost considerat un efect direct al momelotinibului prin expunere prin lapte.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină
Lactoză monohidrat
Amidon glicolat de sodiu (tip A)
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Galat de propil

Filmul comprimatului

Polivinil alcool
Macrogoli
Dioxid de titan (E171)
Talc
Oxid galben de fier (E172)
Oxid roșu de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de umiditate. A nu se îndepărta desicantul. A nu se înghiți desicantul. Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiecare cutie conține un flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), de culoare albă, cu capac din polipropilenă cu sistem de închidere securizat pentru copii, și o căpușeală din folie de aluminiu etanșată prin inducție. Fiecare flacon conține 30 comprimate filmate, gel desicant din siliciu și o spirală din poliester.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

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

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 25 Ianuarie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**AMBALAJUL SECUNDAR DIN CARTON 100 mg comprimate filmate****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Omjjara 100 mg comprimate filmate
momelotinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține diclorhidrat de momelotinib monohidrat, echivalent cu momelotinib 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de umiditate. Nu îndepărtați desicantul. Nu înghițiți desicantul.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR

**NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1782/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Omjjara 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI 100 mg comprimate filmate****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Omjjara 100 mg comprimate filmate
momelotinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține diclorhidrat de momelotinib monohidrat, echivalent cu momelotinib 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de umiditate. Nu îndepărtați desicantul. Nu înghițiți desicantul.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR

**NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE
MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1782/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**AMBALAJUL SECUNDAR DIN CARTON 150 mg comprimate filmate****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Omjjara 150 mg comprimate filmate
momelotinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține diclorhidrat de momelotinib monohidrat, echivalent cu momelotinib 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de umiditate. Nu îndepărtați desicantul. Nu înghițiți desicantul.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR

**NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1782/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Omjjara 150 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI 150 mg comprimate filmate****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Omjjara 150 mg comprimate filmate
momelotinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține diclorhidrat de momelotinib monohidrat, echivalent cu momelotinib 150 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de umiditate. Nu îndepărtați desicantul. Nu înghițiți desicantul.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR

**NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE
MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1782/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**AMBALAJUL SECUNDAR DIN CARTON 200 mg comprimate filmate****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Omjjara 200 mg comprimate filmate
momelotinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține diclorhidrat de momelotinib monohidrat, echivalent cu momelotinib 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de umiditate. Nu îndepărtați desicantul. Nu înghițiți desicantul.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR

**NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1782/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Omjjara 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI 200 mg comprimate filmate****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Omjjara 200 mg comprimate filmate
momelotinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține diclorhidrat de momelotinib monohidrat, echivalent cu momelotinib 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de umiditate. Nu îndepărtați desicantul. Nu înghițiți desicantul.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR

**NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE
MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1782/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Omjjara 100 mg comprimate filmate
Omjjara 150 mg comprimate filmate
Omjjara 200 mg comprimate filmate
momelotinib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Omjjara și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Omjjara
3. Cum să luați Omjjara
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Omjjara
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Omjjara și pentru ce se utilizează

Omjjara conține substanța activă momelotinib. Mometotinib este un tip de medicament cunoscut drept *inhibitor al protein-kinazei*.

Omjjara este utilizat pentru a trata splina mărită sau alte simptome legate de boală la pacienții adulți cu mielofibroză, o formă rară de cancer de sânge care au și anemie moderată până la severă.

În mielofibroză măduva osoasă este înlocuită cu țesut cicatricial iar mielofibroza este clasificată ca:

- mielofibroză primară, care apare la persoanele care nu au mai avut probleme cu măduva osoasă înainte, sau;
- mielofibroză secundară, care apare la persoanele cu alte cancere ale sângelui, care le determină organismul să producă prea multe globule roșii (mielofibroză post-policitemie vera) sau prea multe trombocite, care ajută la coagularea sângelui (mielofibroză post-trombocitemie esențială).

Cum acționează Omjjara

Splina mărită este una dintre caracteristicile mielofibrozei. Mielofibroza este o tulburare a măduvei osoase, în care măduva este înlocuită de țesut cicatricial. Măduva anormală nu mai poate produce suficiente celule ale sângelui normale și, în consecință, splina se mărește semnificativ. Omjjara blochează acțiunea anumitor proteine, numite Janus Kinaze (JAK1, JAK2) și receptorul activinei A, de tip 1 (ACVR1), prevenind producerea în exces de citokine și reducând inflamația. Prin această acțiune, Omjjara ameliorează splina mărită, anemia și simptomele cum sunt febra, transpirațiile nocturne,

durerile osoase și scăderea în greutate determinate de mielofibroză.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Omjjara

Nu luați Omjjara

- dacă sunteți alergic la momelotinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Dacă nu sunteți sigur dacă acest lucru este valabil în cazul dumneavoastră, **nu luați Omjjara** până când nu discutați cu medicul dumneavoastră.
- dacă sunteți gravidă sau alăptați.

Atenționări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră

Înainte să luați Omjjara sau în timpul tratamentului dumneavoastră cu Omjjara, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă aveți **o infecție** sau aveți infecții frecvente - semnele unei infecții pot include febră, frisoane, tuse, probleme la respirație, diaree, vărsături, durere sau senzație de arsură în timpul urinării.
- dacă ați avut **hepatită B** mult timp (cronic), deoarece hepatita B poate deveni activă din nou.
- dacă aveți **sângerări** neobișnuite sau **învinețire** sub piele, sângerare pe o durată mai lungă de timp decât în mod obișnuit după ce vi s-a recoltat sânge sau sângerare la nivelul gingiilor - acestea pot fi semne ale unui număr scăzut de trombocite (celule care ajută la coagularea sângelui), o afecțiune numită și trombocitopenie.
- dacă aveți **probleme cu ficatul**. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă prescrie o doză mai mică de Omjjara.

La un alt medicament similar, utilizat pentru tratamentul poliartritei reumatoide, s-au observat următoarele: probleme ale inimii, cheaguri de sânge și cancer. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înaintea sau în timpul tratamentului:

- dacă aveți vârsta peste 65 ani. Pacienții cu vârsta de 65 ani și peste pot prezenta un risc crescut de probleme ale inimii, inclusiv infarct miocardic și un risc crescut pentru unele tipuri de cancer.
- dacă aveți sau ați avut probleme ale inimii.
- dacă aveți sau ați avut cancer.
- dacă sunteți fumător sau ați fumat în trecut.
- dacă ați avut anterior cheaguri de sânge în venele de la nivelul picioarelor (tromboză venoasă profundă) sau de la nivelul plămânilor (embolie pulmonară) sau dacă aveți un risc crescut de a dezvolta acest lucru, de exemplu, dacă:
 - ați avut recent o intervenție chirurgicală majoră.
 - utilizați contraceptive hormonale/terapie de substituție hormonală.
 - dumneavoastră sau o rudă apropiată ați fost diagnosticat/a fost diagnosticată cu o tulburare de coagulare a sângelui.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți:

- scurtare bruscă a respirației sau dificultăți la respirație.
- durere în piept sau durere în partea superioară a spatelui.
- umflare a picioarelor sau brațelor.
- durere sau sensibilitate la nivelul picioarelor.
- înroșire sau modificare a culorii pielii la nivelul picioarelor sau brațelor.

Acestea pot fi semne ale cheagurilor de sânge în vene.

- dacă observați orice excrescențe nou apărute pe piele sau modificări ale excrescentelor existente. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda să efectuați examinări regulate ale pielii în timp ce luați Omjjara.

Medicul va discuta cu dumneavoastră dacă Omjjara este potrivit pentru dumneavoastră.

Analize de sânge

Înainte și în timpul tratamentului, medicul dumneavoastră vă va efectua analize de sânge pentru a vă verifica numărul de celule din sânge (globule roșii, globule albe și trombocite) și funcția ficatului. Medicul dumneavoastră poate ajusta doza sau poate opri tratamentul pe baza rezultatelor analizelor de sânge.

Copii și adolescenți

Omjjara nu trebuie utilizat la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece acest medicament nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Omjjara împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Această atenționare include medicamentele pe bază de plante și medicamentele fără prescripție medicală. Acest lucru este necesar deoarece Omjjara poate afecta modul de acțiune al altor medicamente. De asemenea, alte medicamente pot afecta modul de acțiune al Omjjara.

Este deosebit de important să menționați orice medicamente care conțin oricare dintre următoarele substanțe active, deoarece poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să ajusteze doza de Omjjara sau de celălalt medicament.

Următoarele pot crește riscul de reacții adverse asociate cu Omjjara:

- ciclosporină (utilizată pentru a preveni respingerea transplantului)

Următoarele pot reduce eficacitatea Omjjara:

- carbamazepină (utilizată pentru tratamentul epilepsiei și controlul crizelor convulsive sau convulsiilor)
- fenobarbital (utilizat pentru tratamentul epilepsiei și controlul crizelor convulsive sau convulsiilor)
- fenitoină (utilizată pentru tratamentul epilepsiei și controlul crizelor convulsive sau convulsiilor)
- sunătoare (*Hypericum perforatum*), un medicament din plante

Omjjara poate afecta alte medicamente:

- rosuvastatină (o statină utilizată pentru a reduce colesterolul)
- sulfasalazină (utilizată pentru tratamentul poliartritei reumatoide)
- metformin (utilizat pentru a scădea concentrația zahărului din sânge)
- teofilină (utilizată pentru a trata problemele de respirație)
- tizanadină (utilizată pentru a trata spasmele musculare)
- ciclofosamidă (utilizată pentru tratarea cancerului)

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Omjjara nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, nu luați acest medicament, deoarece ar putea dăuna copilului dumneavoastră. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.

Dacă sunteți o femeie care ar putea rămâne gravidă, trebuie să utilizați o metodă de **contracepție** foarte eficientă în timp ce luați Omjjara și trebuie să continuați să utilizați o metodă de contracepție foarte eficientă timp **de cel puțin 1 săptămână** după ce ați luat ultima doză. În prezent, nu se știe dacă Omjjara poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale, prin urmare se recomandă adăugarea unei metode de tip barieră în timpul tratamentului și timp **de cel puțin 1 săptămână** după administrarea ultimei doze de Omjjara. Medicul dumneavoastră vă poate cere să faceți un test de sarcină înainte de a începe tratamentul, pentru a confirma că nu sunteți gravidă.

Dacă rămâneți gravidă în timp ce luați Omjjara, **adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.**

Omjjara nu trebuie utilizat în timpul alăptării. Nu se știe dacă trece în laptele matern. Nu poate fi exclus un risc pentru copilul alăptat.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați înainte de a lua acest medicament

Nu se știe dacă Omjjara afectează fertilitatea masculină sau feminină la om. Omjjara a avut efecte asupra fertilității la animale. Dacă dumneavoastră sau partenerul dumneavoastră intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru sfat înainte sau în timp ce luați acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Omjjara poate avea reacții adverse care vă afectează capacitatea de a conduce. Dacă vă simțiți amețit sau aveți vedere încețoșată, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje până când nu au dispărut aceste reacții adverse.

Omjjara conține lactoză și sodiu

Omjjara conține lactoză (zahărul din lapte). Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți o intoleranță la unele categorii de glucide, contactați-vă medicul înainte de a lua acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Omjjara

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât de mult să luați

Doza inițială recomandată de Omjjara este de 200 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi.

Medicul dumneavoastră vă poate recomanda o doză mai mică dacă aveți probleme cu ficatul. Dacă aveți anumite reacții adverse (cum ar fi sângerare anormală sau vânătăi, diaree sau greață) în timp ce luați Omjjara, medicul dumneavoastră vă poate recomanda o doză mai mică sau vă poate întrerupe sau opri tratamentul (vezi pct. 4).

Cum să-l luați

Luați Omjjara în fiecare zi, la aceeași oră, cu sau fără alimente.

Cât timp să-l luați

Continuați să luați Omjjara atât timp cât vă spune medicul dumneavoastră. Acesta este un tratament pe termen lung.

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza în mod regulat starea dumneavoastră, pentru a se asigura că tratamentul are efectul dorit.

Dacă aveți întrebări despre cât timp să luați Omjjara, discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă luați mai mult Omjjara decât trebuie

Dacă luați accidental mai mult Omjjara decât v-a prescris medicul dumneavoastră, **adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.**

Dacă uitați să luați Omjjara

Pur și simplu luați următoarea doză la ora programată a doua zi. Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

Dacă încetați să luați Omjjara

Nu încetați să luați Omjjara, cu excepția cazului în care ați convenit astfel cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală dacă aveți orice reacții adverse care vă îngrijorează.

Reacții adverse grave

Unele reacții adverse pot fi grave. Solicitați imediat asistență medicală înainte de a lua următoarea doză programată dacă prezentați următoarele reacții adverse grave:

Reacții adverse foarte frecvente

Pot afecta **mai mult de 1 din 10** persoane:

- infecții - semnele sau simptomele pot include febră, frisoane, tuse, probleme la respirație, diaree, vărsături, durere sau senzație de arsură în timpul urinării
- număr scăzut de trombocite (*trombocitopenie*) care poate duce la vânătăi sau sângerări mai mult decât de obicei dacă vă răniți

Alte reacții adverse

Alte reacții adverse posibile includ următoarele enumerate mai jos:

Reacții adverse foarte frecvente

Pot afecta **mai mult de 1 din 10** persoane:

- amețeală
- durere de cap
- tuse
- diaree
- greață (*senzație de rău*)
- dureri de stomac (*dureri abdominale*)
- senzație de slăbiciune (*astenie*)
- oboseală (*fatigabilitate*)

Reacții adverse frecvente

Pot afecta **până la 1 din 10** persoane:

- număr scăzut al unui tip de globule albe (*neutropenie*), care poate crește riscul de infecție
- deficit de vitamină B1 (*tiamină*), care poate provoca pierdere a poftei de mâncare, lipsă de energie, iritabilitate
- amorțeală, furnicături sau slăbiciune la nivelul brațelor, mâinilor, picioarelor sau tălpilor (*neuropatie periferică*)
- senzație anormală de furnicături (*parestizie*)
- leșin (*sincopă*)
- senzație de rotire (*vertij*)

- vedere încețoșată
- înroșire bruscă la nivelul feței, gâtului sau părții superioare a pieptului (*eritem facial*)
- sângerare localizată sub piele (*hematom*)
- tensiune arterială mică, care poate provoca amețeli când vă ridicați în picioare (*hipotensiune arterială*)
- constipație
- vărsături
- erupție pe piele (roșeață, umflături sau durere la nivelul pielii)
- dureri articulare (*artralgie*)
- durere la nivelul membrelor, mâinilor sau picioarelor
- febră (*pirexie*)
- modificări ale rezultatelor testelor de sânge (*creștere a valorii alanin aminotransferazei și creștere a valorii aspartat aminotransferazei*). Acestea pot fi semne ale unor probleme ale ficatului.
- vânătăi (*contuzie*)

Alte reacții adverse raportate (cu frecvență necunoscută)

- reacții alergice (*hipersensibilitate*)

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă vreuna dintre reacțiile adverse enumerate devine **gravă sau supărătoare** sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Omjjara

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și cutie, după “EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de umiditate. Nu îndepărtați desicantul. Nu înghițiți desicantul. Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Omjjara

Substanța activă este momelotinib.

- Fiecare comprimat filmat de 100 mg conține momelotinib diclorhidrat monohidrat, echivalent cu momelotinib 100 mg.
- Fiecare comprimat filmat de 150 mg conține momelotinib diclorhidrat monohidrat, echivalent cu momelotinib 150 mg.

- Fiecare comprimat filmat de 200 mg conține momelotinib diclorhidrat monohidrat, echivalent cu momelotinib 200 mg.
- Celelalte componente sunt:
Nucleul comprimatului: celuloză microcristalină, lactoză monohidrat, amidon glicolat de sodiu (tip A), stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal anhidru și galat de propil.
Filmul comprimatului: polivinil alcool, macrogoli, dioxid de titan (E171), talc, oxid galben de fer (E172) și oxid roșu de fer (E172).

Vezi pct. 2 Omjjara conține lactoză și sodiu.

Cum arată Omjjara și conținutul ambalajului

Omjara 100 mg comprimate filmate sunt comprimate rotunde, de culoare maro, marcate cu un „M” subliniat pe o față și cu „100” pe cealaltă față.

Omjara 150 mg comprimate filmate sunt comprimate în formă de triunghi, de culoare maro, marcate cu un „M” subliniat pe o față și cu „150” pe cealaltă față.

Omjara 200 mg comprimate filmate sunt comprimate în formă de capsulă, de culoare maro, marcate cu un „M” subliniat pe o față și cu „150” pe cealaltă față.

Omjara comprimate filmate sunt furnizate într-un flacon de culoare albă, cu un sigiliu și un capac de protecție pentru copii. Fiecare flacon conține 30 comprimate, un gel desicant din siliciu, o spirală din poliester și este ambalat într-o cutie de carton.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 385 800787089

Irlanda

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.