

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Omjjara 100 mg filmom obalené tablety
Omjjara 150 mg filmom obalené tablety
Omjjara 200 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Omjjara 100 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát momelotiníbiu-dichloridu, čo zodpovedá 100 mg momelotiníbu.

Pomocná látka so známym účinkom

50,8 mg monohydrátu laktózy v jednej tablete.

Omjjara 150 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát momelotiníbiu-dichloridu, čo zodpovedá 150 mg momelotiníbu.

Pomocná látka so známym účinkom

76,1 mg monohydrátu laktózy v jednej tablete.

Omjjara 200 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát momelotiníbiu-dichloridu, čo zodpovedá 200 mg momelotiníbu.

Pomocná látka so známym účinkom

101,5 mg monohydrátu laktózy v jednej tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Omjjara 100 mg filmom obalené tablety

Hnedé okrúhle tablety s priemerom približne 8,7 mm, s podčiarknutým „M“ vyrazeným na jednej strane a „100“ na druhej strane.

Omjjara 150 mg filmom obalené tablety

Hnedé tablety trojuholníkového tvaru, približne 10,5 x 10,9 mm, s podčiarknutým „M“ vyrazeným na jednej strane a „150“ na druhej strane.

Omjjara 200 mg filmom obalené tablety

Hnedé tablety v tvare kapsuly, približne 7,3 x 15,4 mm, s podčiarknutým „M“ vyrazeným na jednej strane a „200“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Omjjara je indikovaná na liečbu splenomegálie súvisiacej s ochorením alebo jeho príznakov u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou anémiou, ktorí majú primárnu myelofibrózu, myelofibrózu po polycytémii vera alebo myelofibrózu po esenciálnej trombocytémii a ktorí nemali predchádzajúcu liečbu inhibítorom Janusovej kinázy (JAK) alebo boli liečení ruxolitinibom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu majú začať a monitorovať lekári, ktorí majú skúsenosti s používaním protinádorových liekov.

Dávkovanie

Omjjara sa nemá používať v kombinácii s inými JAK inhibítormi.

Odporúčaná dávka je 200 mg jedenkrát denne.

Pred začatím liečby, pravidelne počas liečby a podľa klinickej indikácie sa musia vykonať kompletne vyšetrenie krvného obrazu a testy pečenej funkcie (pozri časť 4.4).

Úpravy dávky

Úpravy dávky sa majú zvážiť pri hematologických a nehematologických toxicitách (tabuľka 1).

Tabuľka 1: Úpravy dávky pre nežiaduce reakcie

Hematologické toxicity		
Trombocytopenia		Úprava dávky^a
Počet krvných doštičiek na začiatku liečby	Počet krvných doštičiek	
$\geq 100 \times 10^9/l$	$20 \times 10^9/l$ až $< 50 \times 10^9/l$	Znížiť dennú dávku o 50 mg z poslednej podanej dávky
	$< 20 \times 10^9/l$	Prerušiť liečbu do obnovenia krvných doštičiek na $50 \times 10^9/l$ Znovu začať liečbu Omjjarou s dennou dávkou o 50 mg nižšou ako posledná podaná dávka ^b
$\geq 50 \times 10^9/l$ až $< 100 \times 10^9/l$	$< 20 \times 10^9/l$	Prerušiť liečbu do obnovenia krvných doštičiek na $50 \times 10^9/l$ Znovu začať liečbu Omjjarou s dennou dávkou o 50 mg nižšou ako posledná podaná dávka ^b
$< 50 \times 10^9/l$	$< 20 \times 10^9/l$	Prerušiť liečbu do obnovenia krvných doštičiek na východiskovú hodnotu Znovu začať liečbu Omjjarou s dennou dávkou o 50 mg nižšou ako posledná podaná dávka ^b
Neutropénia		Úprava dávky^a
ANC $< 0,5 \times 10^9/l$		Prerušiť liečbu do ANC $\geq 0,75 \times 10^9/l$ Znovu začať liečbu Omjjarou s dennou dávkou o 50 mg nižšou ako posledná podaná dávka ^b
Nehematologické toxicity		
Hepatotoxicita (pokiaľ nie sú iné zjavné príčiny)		Úprava dávky^a
ALT a/alebo AST $> 5 \times \text{ULN}$ (alebo $> 5 \times$ východisková hodnota, pokiaľ nie je východisková hodnota v norme) a/alebo celkový bilirubín $> 2 \times \text{ULN}$ (alebo $> 2 \times$ východisková hodnota, pokiaľ nie je východisková hodnota v norme)		Prerušiť liečbu do AST a ALT $\leq 2 \times \text{ULN}$ alebo do východiskovej hodnoty a do celkového bilirubínu $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ alebo do východiskovej hodnoty Znovu začať liečbu Omjjarou s dennou dávkou o 50 mg nižšou ako posledná podaná dávka ^b Pri opätovnom zvýšení ALT alebo AST $> 5 \times \text{ULN}$, trvalo ukončiť liečbu Omjjarou
Ďalšie nehematologické		Úprava dávky^a
3. stupeň alebo vyšší ^c Krvácanie 2. stupňa alebo vyššieho ^c		Prerušiť liečbu do úpravy toxicity na 1. stupeň alebo nižší (alebo na východiskovú hodnotu) Znovu začať liečbu Omjjarou s dennou dávkou o 50 mg nižšou ako posledná podaná dávka ^b

ANC = absolútny počet neutrofilov (*absolute neutrophil count*); ALT = alanínaminotransferáza; AST = aspartátaminotransferáza; ULN = horná hranica normálu (*upper limit of normal*).

^a Znovu začať alebo stupňovať liečbu až na začiatočnú dávku, ako je klinicky vhodné.

^b Možnosť znovu začať liečbu na 100 mg, ak predchádzajúca dávka bola 100 mg.

^c Hodnotené podľa spoločných kritérií pre názvoslovie nežiaducich udalostí (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) Národného onkologického ústavu.

Liečba Omjjarou sa má ukončiť u pacientov, ktorí nie sú schopní tolerovať 100 mg jedenkrát denne.

Dĺžka použitia

Liečba môže pokračovať, pokiaľ podľa hodnotenia ošetrojúceho lekára ostane pomer prínosu a rizika pre pacientov pozitívny.

Vynechaná dávka

Ak sa vynechá dávka Omjjary, ďalšia plánovaná dávka sa má užiť nasledujúci deň. Dve dávky sa nemajú užiť naraz, aby sa nahradila vynechaná dávka.

Špeciálne skupiny pacientov

Starší pacienti

Nie je potrebná úprava dávky u pacientov vo veku 65 rokov a starších (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Nie je potrebná úprava dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek (> 15 ml/min).

Omjjara sa neskúmala u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek.

Porucha funkcie pečene

Nie je odporúčaná úprava dávky u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.4). Odporúčaná začiatková dávka Omjjary je 150 mg jedenkrát denne u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Omjjary u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Omjjara je len na perorálne použitie a môže sa užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Gravidita a dojčenie (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Infekcie

U pacientov liečených Omjjarou sa vyskytli infekcie, vrátane závažných a fatálnych bakteriálnych a vírusových infekcií (vrátane COVID-19) (pozri časť 4.8). Liečba Omjjarou sa nemá začať u pacientov s aktívnou infekciou. Lekári majú dôsledne sledovať prejavy a príznaky infekcie (vrátane, ale nie výlučne horúčky, kašľa, hnačky, vracania, nevoľnosti a bolesti pri močení) u pacientov, ktorí dostávajú Omjjaru, a majú okamžite začať s vhodnou liečbou.

Reaktivácia hepatitídy B

Bolo hlásené zvýšenie nálože vírusu hepatitídy B (titer HBV-DNA), so súvisiacim zvýšením alanínaminotransferázy (ALT) alebo aspartátaminotransferázy (AST) alebo bez ich zvýšenia, u pacientov s chronickou infekciou vírusom hepatitídy B (HBV) užívajúcich JAK inhibítory, vrátane Omjjary. Vplyv Omjjary na replikáciu vírusu u pacientov s chronickou HBV infekciou nie je známy. Pacienti s chronickou HBV infekciou, ktorí dostávajú Omjjaru, majú byť liečení na chronickú HBV infekciu a sledovaní podľa klinických usmernení pre HBV.

Trombocytopénia a neutropénia

U pacientov liečených Omjjarou sa pozoroval nový nástup ťažkej (stupeň ≥ 3) trombocytopénie a neutropénie (pozri časť 4.8). Pred začatím liečby Omjjarou, pravidelne počas liečby a podľa klinickej indikácie sa má urobiť kompletne vyšetrenie krvného obrazu vrátane počtu krvných doštičiek. Môže byť potrebné dávku prerušiť alebo ju znížiť (pozri časť 4.2).

Sledovanie funkcií pečene

Pred začatím liečby Omjjarou, pravidelne počas liečby a podľa klinickej indikácie sa majú urobiť testy pečňových funkcií. Ak je podozrenie na zvýšenie hodnôt ALT, AST alebo bilirubínu súvisiace s liečbou, môže byť potrebné dávku prerušiť alebo ju znížiť (pozri časť 4.2).

Závažné kardiovaskulárne nežiaduce udalosti (major adverse cardiovascular events, MACE)

Vo veľkej randomizovanej aktívne kontrolovanej štúdii s tofacitinibom (ďalší JAK inhibítor) u pacientov s reumatoidnou artritídou vo veku 50 rokov a starších s najmenej jedným ďalším kardiovaskulárnym rizikovým faktorom bola pri tofacitinibe v porovnaní s inhibítormi tumor nekrotizujúcich faktorov (TNF) pozorovaná vyššia miera MACE, definovaných ako kardiovaskulárne úmrtie, nefatálny infarkt myokardu (IM) a nefatálna mŕtvica.

MACE udalosti boli hlásené u pacientov liečených Omjjarou, príčinná súvislosť však nebola stanovená. Pred začatím alebo pokračovaním liečby Omjjarou sa majú u individuálneho pacienta zvážiť prínosy a riziká, najmä u pacientov vo veku 65 rokov a starších, u pacientov, ktorí aktuálne sú alebo v minulosti boli dlhodobí fajčiari, a u pacientov s aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením alebo s inými kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi v anamnéze.

Trombóza

Vo veľkej randomizovanej aktívne kontrolovanej štúdii s tofacitinibom (ďalší JAK inhibítor) u pacientov s reumatoidnou artritídou vo veku 50 rokov a starších s najmenej jedným ďalším kardiovaskulárnym rizikovým faktorom bola pri tofacitinibe v porovnaní s inhibítormi TNF pozorovaná od dávky závislá vyššia miera žilových tromboembolických udalostí (*venous thromboembolic events*, VTE) vrátane hlbkej žilovej trombózy (*deep venous thrombosis*, DVT) a pľúcnej embólie (PE).

DVT a PE udalosti boli hlásené u pacientov liečených Omjjarou. Príčinná súvislosť však nebola stanovená. U pacientov s myelofibrózou liečených Omjjarou v klinických skúšaníach bola miera tromboembolických udalostí podobná u pacientov liečených Omjjarou ako u pacientov liečených kontrolným liekom. Pred začatím alebo pokračovaním liečby Omjjarou sa majú u individuálneho pacienta zvážiť prínosy a riziká, najmä u pacientov s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi (pozri tiež časť 4.4 Závažné kardiovaskulárne nežiaduce udalosti [MACE]).

Pacienti s príznakmi trombózy majú byť okamžite vyšetrení a vhodne liečení.

Druhé primárne malignity

Vo veľkej randomizovanej aktívne kontrolovanej štúdii s tofacitinibom (ďalší JAK inhibítor) u pacientov s reumatoidnou artritídou vo veku 50 rokov a starších s najmenej jedným ďalším kardiovaskulárnym rizikovým faktorom bola pri tofacitinibe v porovnaní s inhibítormi TNF pozorovaná vyššia miera malignít, najmä rakovina pľúc, lymfóm a nemelanómová rakovina kože (*non-melanoma skin cancer*, NMSC).

Lymfóm a iné malignity boli hlásené u pacientov liečených JAK inhibítormi, vrátane Omjary. Príčinná súvislosť však nebola stanovená.

Interakcie

Vzhľadom na potenciál Omjjary zvýšiť plazmatické koncentrácie určitých liekov (napr. citlivé substráty proteínu rezistencie rakoviny prsníka (*breast cancer resistance protein*, BCRP), ako sú rosuvastatín a sulfasalazín) pacienti majú byť pri súbežnom podávaní sledovaní na prítomnosť nežiaducich reakcií (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie silných induktorov cytochrómu P450 (CYP) 3A4 môže viesť k zníženej expozícii Omjjare a následne k riziku zníženej účinnosti. Preto sa odporúča dodatočné sledovanie klinických prejavov a príznakov myelofibrózy počas súbežného použitia Omjjary a silných induktorov CYP3A4 (vrátane, ale nie výlučne karbamazepínu, fenobarbitalu, fenytoínu a ľubovníka bodkovaného [*Hypericum perforatum*]) (pozri časť 4.5).

Ženy vo fertilnom veku

Vzhľadom na neistotu, či Omjjara môže znižovať účinnosť hormonálnej antikoncepcie, ženy, ktoré užívajú systémovo pôsobiacu hormonálnu antikoncepciu, majú počas liečby a počas najmenej 1 týždňa po poslednej dávke Omjjary pridať bariérovú metódu (pozri časti 4.5 a 4.6).

Pomocné látky so známym účinkom

Omjjara obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vplyv iných liekov na momelotinib

Momelotinib je metabolizovaný prostredníctvom viacerých CYP enzýmov (vrátane CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP1A2) a aldehydoxidázy, s najväčším príspevom CYP3A4.

Silné induktory CYP3A4

Viacnásobné dávky rifampicínu (600 mg denne počas 7 dní) znížili C_{max} momelotinibu o 29,4 % a AUC_{inf} o 46,1 % v porovnaní s momelotinibom (200 mg jednotlivá dávka) plus jednotlivá dávka rifampicínu (600 mg) na zaznamenanie indukčného vplyvu rifampicínu. Súbežné podávanie silných induktorov CYP3A4 môže viesť k zníženiu expozície momelotinibu a následne k riziku zníženej účinnosti. Preto sa odporúča dodatočné sledovanie klinických prejavov a príznakov myelofibrózy počas súbežného použitia momelotinibu a silných induktorov CYP3A4 (vrátane, ale nie výlučne karbamazepínu, fenobarbitalu, fenytoínu a ľubovníka bodkovaného [*Hypericum perforatum*]).

Viacnásobné dávky rifampicínu (600 mg denne počas 7 dní) nezmenili C_{max} momelotinibu a znížili AUC_{inf} momelotinibu o 15,3 % v porovnaní so samotným momelotinibom (200 mg jednotlivá dávka), zaznamenajúc kombinovaný účinok indukcie CYP3A4 a inhibície peptidov transportujúcich organické anióny (OATP)1B1 a OATP1B3. Momelotinib môže byť podávaný súbežne s rifampicínom bez úpravy dávky.

Transportéry

Momelotinib je substrátom transportérov OATP1B1 a OATP1B3. Súbežné podávanie s jednotlivou dávkou rifampicínu, pri zaznamenaní inhibičného účinku OATP1B1/1B3, mierne zvýšilo expozíciu momelotinibu (C_{max} o 40,4 % a AUC_{inf} o 57,1 %). Preto sa počas súbežného použitia inhibítorov OATP1B1/1B3, vrátane cyklosporínu, odporúča opatrnosť a sledovanie nežiaducich reakcií.

Vplyv momelotinibu na iné lieky

Transportéry

Momelotinib je inhibítor BCRP. Súbežné podávanie jednotlivej 10 mg dávky rosuvastatínu (substrát BCRP) s viacnásobnými dávkami momelotinibu (200 mg jedenkrát denne) zvýšilo 3,2-násobne $C_{\max}$ a 2,7-násobne AUC rosuvastatínu, čo môže zvýšiť riziko nežiaducich reakcií rosuvastatínu. $T_{\max}$ a $t_{1/2}$ rosuvastatínu ostali bez zmeny. Momelotinib môže zvýšiť expozíciu iným citlivým substrátom BCRP, vrátane sulfasalazínu.

Momelotinib môže inhibovať P-gp v čreve a zvýšiť expozíciu substrátom P-gp. Preto sa pri podávaní momelotinibu so substrátmi P-gp s úzkym terapeutickým indexom odporúča opatrnosť.

Momelotinib môže inhibovať transportér 1 organických katiónov (*organic cation transporter 1*, OCT1). Aktívny metabolit momelotinibu, M21, môže inhibovať transportér 1 vylučujúci viaceré lieky a toxíny (*multidrug and toxic compound extrusion transporter 1*, MATE1). Momelotinib a M21 neboli hodnotené v inhibícii MATE2-K. Odporúča sa preto opatrnosť pri podávaní momelotinibu s citlivými substrátmi OCT1, MATE1 a MATE2-K (napr. metformín).

Substráty CYP450

Momelotinib môže indukovať CYP1A2 a CYP2B6 a môže inhibovať CYP2B6. Preto sa lieky s úzkym terapeutickým indexom alebo citlivé substráty CYP1A2 (napr. teofylín, tizanidín) alebo CYP2B6 (napr. cyklofosfamid) majú podávať súbežne s momelotinibom s opatrnosťou.

Hormonálna antikoncepcia

Viacnásobné dávky momelotinibu nemali vplyv na expozíciu midazolamu, citlivého substrátu CYP3A. Riziko indukcie iných enzýmov regulovaných pregnanovým X receptorom (PXR), okrem CYP3A4, nemôže byť však úplne vylúčené a účinnosť súbežne podávanej systémovo pôsobiacej hormonálnej antikoncepcie môže byť znížená (pozri časti 4.4 a 5.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia

Ženám vo fertilnom veku má byť odporúčané, aby predišli gravidite počas liečby Omjjarou. Aktuálne nie je známe, či Omjjara môže znižovať účinnosť systémovo pôsobiacej hormonálnej antikoncepcie, a preto ženy, ktoré užívajú systémovo pôsobiacu hormonálnu antikoncepciu, majú počas liečby a najmenej 1 týždeň po poslednej dávke Omjjary pridať bariérovú metódu (pozri časti 4.4 a 4.5).

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití momelotinibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali embryo-fetálnu toxicitu pri expozíciách nižších ako expozícia pri odporúčanej dávke u ľudí (pozri časť 5.3). Na základe mechanizmu účinku môže Omjjara poškodiť plod. Bolo preukázané, že Omjjara, ako JAK inhibítor, pri klinicky relevantných expozíciách spôsobila embryo-fetálnu mortalitu a teratogenitu u gravidných potkanov a králikov. Omjjara je kontraindikovaná počas gravidity (pozri časť 4.3). Ak sa Omjjara použije počas gravidity alebo ak pacientka otehotnie počas užívania tohto lieku, pacientka má ukončiť liečbu a má byť poučená o potenciálnom nebezpečenstve pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa momelotinib/metabolity vylučuje/vylučujú do ľudského mlieka. Momelotinib bol prítomný u potkaních mláďat, ktoré boli dojčené liečenými samicami, s nežiaducimi udalosťami u potomstva (pozri časť 5.3). Riziko u dojčat'a nemôže byť vylúčené. Omjjara je kontraindikovaná počas laktácie (pozri časť 4.3).

Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o vplyve momelotinibu na mužskú alebo ženskú fertilitu. V štúdiách na zvieratách momelotinib narušil fertilitu u samcov a samíc potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovpłyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Omjjara môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, môžu sa vyskytnúť závraty alebo rozmazané videnie. Pacienti, u ktorých sa po užití Omjjary vyskytnú závraty alebo rozmazané videnie, majú byť obozretní počas vedenia vozidiel alebo obsluhy strojov (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Bezpečnosť Omjjary, hodnotená v troch randomizovaných, aktívne kontrolovaných, multicentrických štúdiách u dospelých s myelofibrózou (MOMENTUM, SIMPLIFY-1 a SIMPLIFY-2), je uvedená nižšie (tabuľka 2). Najčastejšie nežiaduce reakcie medzi pacientmi liečenými 200 mg Omjjary denne v randomizovanom liečebnom období klinických skúšaní (n = 448) boli hnačka (23 %), trombocytopenia (21 %), nauzea (17 %), bolesť hlavy (13 %), závraty (13 %), únava (12 %), asténia (11 %), bolesť brucha (11 %) a kašeľ (10 %).

Najčastejšia závažná nežiaduca reakcia (≥ 3 . stupeň) bola trombocytopenia (12 %). Najčastejšia nežiaduca reakcia, ktorá viedla k ukončeniu liečby Omjjarou, bola trombocytopenia (2,5 %). Najčastejšia nežiaduca reakcia, ktorá si vyžiadala zníženie dávky a/alebo prerušenie liečby, bola trombocytopenia (7 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce reakcie sa vyskytli u 448 pacientov vystavených Omjjare počas mediánu trvania 24 týždňov v klinických skúšaníach (pozri časť 5.1). Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov (TOS) podľa databázy MedDRA a podľa frekvencie. V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie sú definované nasledovne:

Veľmi časté: $\geq 1/10$

Časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$

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

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

Tabuľka 2: Zhrnutie nežiaducich reakcií hlásených v štúdiách fázy 3 u dospelých s myelofibrózou

Trieda orgánových systémov (TOS)	Nežiaduca reakcia	Kategória frekvencie
Infekcie a nákazy	Infekcia močových ciest, infekcia horných dýchacích ciest, pneumónia, nazofaryngitída, COVID-19, cystitída, bronchitída, orálny herpes, sinusitída, herpes zoster, celulitída, infekcia dýchacích ciest, sepsa, infekcia dolných dýchacích ciest, orálna kandidóza, infekcia kože, gastroenteritída	Časté
	Pneumónia spojená s COVID-19	Menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	Trombocytopénia ^a	Veľmi časté
	Neutropénia ^b	Časté
Poruchy metabolizmu a výživy	Deficiencia vitamínu B1	Časté
Poruchy nervového systému	Závraty, bolesť hlavy	Veľmi časté
	Synkopa, periférna neuropatia ^c , parestézia	Časté
Poruchy oka	Rozmazané videnie	Časté
Poruchy ucha a labyrintu	Vertigo	Časté
Poruchy ciev	Hypotenzia, hematóm, návaly tepla	Časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ	Veľmi časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka, bolesť brucha, nauzea	Veľmi časté
	Vracanie, zápcha	Časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka ^d	Časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia, bolesť v končatine	Časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia, únava	Veľmi časté
	Pyrexia	Časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšená alanínaminotransferáza (ALT), zvýšená aspartátaminotransferáza (AST)	Časté
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Kontúzia	Časté

^a Trombocytopénia zahŕňa znížený počet krvných doštičiek.

^b Neutropénia zahŕňa znížený počet neutrofilov.

^c Periférna neuropatia zahŕňa periférnu senzorickú neuropatiu, periférnu motorickú neuropatiu, periférnu neuropatiu, periférnu senzomotorickú neuropatiu, neuralgiu a polyneuropatiu.

^d Vyrážka zahŕňa makulo-papulóznu vyrážku, erytematóznu vyrážku, liekový výsev, folikulárnu vyrážku, makulárnu vyrážku a pustulóznu vyrážku.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Infekcie

V troch randomizovaných klinických skúšaní najčastejšie infekcie boli infekcia močových ciest (6 %), infekcia horných dýchacích ciest (4,9 %), pneumónia (3,6 %), nazofaryngitída (2,9 %), COVID-19 (2,7 %), cystitída (2,7 %), bronchitída (2,5 %) a orálny herpes (2,5 %). Väčšina infekcií bola mierna až stredne závažná, najčastejšie hlásené závažné (≥ 3 . stupeň) infekcie boli pneumónia, sepsa, infekcia močových ciest, celulitída, pneumónia spojená s COVID-19, COVID-19, herpes zoster, cystitída a infekcia kože. Podiel pacientov, ktorí ukončili liečbu kvôli infekcii, bol 2 % (9/448). Fatálne infekcie boli hlásené u 2,2 % (10/448) pacientov (najčastejšie hlásené COVID 19 a pneumónia spojená s COVID-19).

Trombocytopénia

V troch randomizovaných klinických skúšaniach 21 % (94/448) pacientov liečených Omjjarou malo trombocytopéniu, 12 % (54/448) pacientov liečených Omjjarou malo ťažkú trombocytopéniu (≥ 3 . stupeň). Podiel pacientov, ktorí ukončili liečbu kvôli trombocytopénii, bol 2,5 % (11/448).

Periférna neuropatia

V troch randomizovaných klinických skúšaniach malo 8,7 % (39/448) pacientov liečených Omjjarou periférnu neuropatiu. Väčšina prípadov bola ľahká až stredne ťažká, zatiaľ čo jeden z 39 prípadov bol ťažký (≥ 3 . stupeň). Podiel pacientov, ktorí ukončili liečbu kvôli periférnej neuropatii, bol 0,7 % (3/448).

Zvýšené ALT/AST

V troch randomizovaných klinických skúšaniach sa vyskytli nové alebo zhoršené zvýšenia hladiny (všetkých stupňov) ALT u 20 % (88/448) a AST u 20 % (90/448) pacientov liečených Omjjarou; zvýšenia aminotransferáz 3. stupňa sa vyskytli u 1,1 % (5/448) a 4. stupňa u 0,2 % (1/448) pacientov. U pacientov s myelofibrózou liečených Omjjarou v klinických skúšaniach bolo hlásené reverzibilné poškodenie pečene vyvolané liekom.

Vyrážka

V podmienkach po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady vyrážky (vrátane prípadu toxickéj epidermálnej nekrolýzy [TEN]), ktoré vyžadovali hospitalizáciu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Pri podozrení na predávkovanie sa má pacient sledovať na prítomnosť prejavov alebo príznakov nežiaducich reakcií alebo účinkov a okamžite sa majú zaviesť primerané opatrenia štandardnej starostlivosti. Ďalšia liečba má byť podľa klinickej indikácie. Nepredpokladá sa, že hemodialýza zvýši elimináciu momelotinibu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EJ04

Mechanizmus účinku

Momelotinib a jeho hlavný cirkulujúci metabolit u ľudí (M21) sú inhibítory divokého typu Janusovej kinázy 1 a 2 (JAK1/JAK2) a mutanta JAK2^{V617F}, ktoré sú zapojené do signalizácie množstva cytokínov a rastových faktorov, ktoré sú dôležité pre hematopoézu a funkciu imunity. JAK1 a JAK2 prijímajú a aktivujú proteíny, signálové transduktory a aktivátory transkripcie (*signal transducer and activator of transcription*, STAT), ktoré kontrolujú génovú transkripciu ovplyvňujúcu zápal, hematopoézu a imunitnú reguláciu. Myelofibróza je myeloproliferatívna neoplázia spojená s konštitutívnou aktiváciou a dysregulovanou JAK signalizáciou, ktorá prispieva k zvýšenému zápalu a hyperaktivácii receptora aktívínu A typu 1 (ACVR1), taktiež známeho ako kináza 2 podobná aktívínovému receptoru. Navyše, momelotinib a M21 sú priamymi inhibítormi ACVR1, čo následne znižuje expresiu hepcidínu v pečeni a má za následok zvýšenú dostupnosť železa a tvorbu červených

krviniek. Mometinib a M21 potenciálne inhibujú ďalšie kinázy, ako sú ďalší členovia JAK rodiny, inhibitor κ B kinázy (IKK), kináza 1 asociovaná s receptorom interleukínu-1 (IRAK1) a iné.

Farmakodynamické účinky

Mometinib inhibuje cytokínom indukovanú fosforyláciu STAT3 v celej krvi pacientov s myelofibrózou a inhibuje hepcidín. Maximálna inhibícia fosforylácie STAT3 nastala 2 hodiny po dávke mometinibu s trvaním inhibície najmenej 6 hodín. Bolo pozorované akútne a pretrvávajúce zníženie cirkulujúceho hepcidínu počas 24-týždňovej štúdie, spojené so zvýšenými hladinami železa a hemoglobínu, po podaní mometinibu pacientom s myelofibrózou.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť mometinibu v liečbe pacientov s myelofibrózou bola hodnotená v dvoch randomizovaných skúšaní fázy 3, MOMENTUM a SIMPLIFY-1.

Pacienti s myelofibrózou, ktorí boli liečení ruxolitinibom

MOMENTUM bola dvojito zaslepená, 2:1 randomizovaná, aktívne kontrolovaná štúdia fázy 3 u 195 symptomatických a anemických pacientov s myelofibrózou, ktorí boli predtým liečení JAK inhibitorom. Všetci pacienti dostávali ruxolitinib a 4,6 % pacientov dostávalo tiež fedratinib; predchádzajúca liečba JAK inhibitorom trvala ≥ 90 dní alebo ≥ 28 dní, ak došlo k prerušeniu liečby z dôvodu potreby transfúzie červených krviniek alebo kvôli trombocytopénii 3. alebo 4. stupňa, anémii alebo hematómu. Pacienti boli liečení 200 mg Omjary jedenkrát denne alebo 300 mg danazolu dvakrát denne počas 24 týždňov, po ktorých nasledovala otvorená fáza liečby Omjarou. Dva primárne cieľové ukazovatele účinnosti boli percento pacientov so znížením celkového skóre príznakov (*total symptom score*, TSS) z hodnoty na začiatku liečby o 50 % alebo viac do 24. týždňa (merané podľa formulára hodnotenia príznakov myelofibrózy (*Myelofibrosis Symptom Assessment Form* [MFSAF] v4.0)) a percento pacientov, ktorí boli nezávislí od transfúzie (*transfusion independent*, TI) v 24. týždni (definované ako žiadne transfúzie a všetky hodnoty hemoglobínu ≥ 8 g/dl počas 12 týždňov pred 24. týždňom). Kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ meral percento osôb s objemom sleziny zmenšeným z hodnoty na začiatku liečby o ≥ 35 % v 24. týždni.

Podľa kritérií vhodnosti boli pacienti symptomatickí s MFSAF TSS ≥ 10 bodov v čase vyšetrenia (priemerné MFSAF TSS 27 na začiatku liečby) a anemickí s hodnotami hemoglobínu (Hg) < 10 g/dl. Denník MFSAF zaznamenal hlavné príznaky MF: nočné potenie, abdominálny diskomfort, bolesť pod ľavým rebrom, únava, skorá sýtosť, pruritus a bolesť kostí. Položka nečinnosti bola vylúčená z TSS výpočtu. Každý z príznakov z MFSAF v4.0 bol meraný na stupnici 0 (neprítomný) až 10 (najhorší predstaviteľný). Vhodní pacienti museli mať na začiatku liečby zväčšenú slezinu a minimálny počet krvných doštičiek $25 \times 10^9/l$.

Pacienti boli najskôr liečení JAK inhibitorom počas mediánu trvania 99 týždňov. Medián veku bol 71 rokov (rozpätie 38 až 86 rokov); 79 % malo 65 rokov alebo viac a 31 % bolo vo veku 75 rokov alebo starší a 63 % boli muži. Šesťdesiatštyri percent (64 %) pacientov malo primárnu myelofibrózu, 19 % malo post-PV myelofibrózu a 17 % malo post-ET myelofibrózu. Päť percent (5 %) pacientov malo stredné riziko 1 a 57 % malo stredné riziko 2 a 35 % malo vysokorizikové ochorenie, stanovené podľa dynamického medzinárodného prognostického skórovacieho systému (*Dynamic International Prognostic Scoring System*, DIPSS). Šestnásť percent (16 %) pacientov malo ťažkú trombocytopéniu (definovanú ako hodnoty krvných doštičiek menej ako $50 \times 10^9/l$). Štyridsaťosem percent (48 %) pacientov malo ťažkú anémiu (definovanú ako hodnoty Hg na začiatku liečby < 8 g/dl). Počas 8 týždňov pred zaradením malo 79 % transfúzie červených krviniek. Na začiatku liečby 13 % pacientov liečených Omjarou a 15 % pacientov liečených danazolom nebolo závislých od transfúzie (žiadna transfúzia a všetky hodnoty hemoglobínu ≥ 8 g/dl počas 12 týždňov pred dávkou). Medián hodnoty Hg na začiatku liečby bol 8,0 g/dl (rozsaľ 3,8 g/dl až 10,7 g/dl) a medián počtu krvných doštičiek bol $96 \times 10^9/l$ (rozsaľ $24 \times 10^9/l$ až $733 \times 10^9/l$). Medián hmatateľnej dĺžky sleziny pod ľavým rebrovým oblúkom na začiatku liečby bol 11,0 cm; medián objemu sleziny (meraného zobrazením magnetickou rezonanciou (*magnetic resonance imaging* [MRI]) alebo počítačovou tomografiou (*computed tomography* [CT])) bol 2105 cm^3 (rozpätie 609 až 9717 cm^3).

V 24. týždni dosiahlo podstatne vyššie percento pacientov liečených Omjjarou zníženie TSS od začiatku liečby o 50 % alebo viac (superiorita, jeden z primárnych cieľových ukazovateľov) a zmenšenie objemu sleziny o 35 % alebo viac od začiatku liečby (superiorita, jeden zo sekundárnych cieľových ukazovateľov) (tabuľka 3).

Tabuľka 3: Percento pacientov, ktorí dosiahli zmiernenie príznakov a zmenšenie objemu sleziny v 24. týždni (MOMENTUM)

	Omjjara n = 130	Danazol n = 65
Pacienti so znížením TSS o 50 % alebo viac, n (%)	32 (25 %)	6 (9 %)
Rozdiel v liečbe ^a (95 % IS)	16 % (6, 26)	
p-hodnota (superiorita)	0,0095	
Pacienti s objemom sleziny zmenšeným o 35 % alebo viac, n (%)	29 (22 %)	2 (3 %)
Rozdiel v liečbe ^a (95 % IS)	18 % (10, 27)	
p-hodnota (superiorita)	0,0011	

TSS = celkové skóre príznakov; IS = interval spoľahlivosti.

^a Superiorita na základe stratifikovaného Cochran-Mantel-Haenszel testu.

Početne vyššie percento pacientov liečených Omjjarou (30 %; 39/130) dosiahlo nezávislosť od transfúzie (definovanú ako žiadne transfúzie a všetky hodnoty Hg $\geq$ 8 g/dl počas 12 týždňov pred 24. týždňom) v porovnaní s 20 % (13/65) na danazole v 24. týždni.

Pacienti s myelofibrózou bez predchádzajúcej liečby JAK inhibítorom

SIMPLIFY-1 bola dvojito zaslepená, randomizovaná, aktívne kontrolovaná štúdia u 432 pacientov s myelofibrózou, ktorí predtým nedostávali JAK inhibítor. Post-hoc analýzy sa uskutočnili na podskupine 181 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou anémiou (Hg < 10 g/dl). Charakteristiky na začiatku liečby a výsledky účinnosti sú uvedené pre túto podskupinu.

V celkovej populácii bolo primárnym cieľovým ukazovateľom percento pacientov s odpoveďou v objeme sleziny (zmenšenie o 35 % alebo viac) v 24. týždni. Sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali rýchlosť odpovede TSS podľa modifikovaného formulára hodnotenia príznakov myeloproliferatívnych neoplázií (*Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form*, MPN-SAF) v 24. týždni (definovanú ako percento pacientov so znížením TSS od začiatku liečby do 24. týždňa o 50 % alebo viac) a nezávislosť od transfúzie v 24. týždni (definovanú ako žiadne transfúzie a všetky hodnoty Hg $\geq$ 8 g/dl počas 12 týždňov pred 24. týždňom).

Podľa kritérií vhodnosti bola TSS odpoveď pacienta meraná podľa denníka na základe modifikovaného MPN-SAF v2.0 (priemerné TSS MPN-SAF 19 na začiatku liečby). Položka nečinnosti bola vylúčená z TSS výpočtu. Vhodní pacienti tiež museli mať na začiatku liečby zväčšenú slezinu a minimálny počet krvných doštičiek $50 \times 10^9/l$.

V podskupine s anémiou bol medián veku 68 rokov (rozpätie 25 až 86 rokov) s 67 % pacientov staršími ako 65 rokov a 19 % bolo vo veku 75 rokov alebo starší a 59 % boli muži. Šesťdesiattri percent (63 %) pacientov malo primárnu myelofibrózu, 13 % malo post-PV myelofibrózu a 24 % malo post-ET myelofibrózu. Štyri percentá (4 %) pacientov mali stredné riziko 1 a 25 % malo stredné riziko 2 a 71 % malo vysokorizikové ochorenie, stanovené podľa medzinárodného prognostického skórovacieho systému (*International Prognostic Scoring System*, IPSS). V tejto štúdii malo 42 % pacientov stredne ťažkú až ťažkú anémiu (definovanú ako hodnoty Hg na začiatku liečby < 10 g/dl). Počas 8 týždňov pred zaradením malo 55 % pacientov transfúzie červených krviniek. Na začiatku liečby 29 % pacientov liečených Omjjarou a 44 % pacientov liečených ruxolitínbom boli nezávislí od transfúzie (žiadna transfúzia a všetky hodnoty hemoglobínu $\geq$ 8 g/dl počas 12 týždňov pred dávkou).

Medián hodnoty Hg na začiatku liečby bol 8,8 g/dl (rozsah 6 g/dl až 10 g/dl) a medián počtu krvných doštičiek na začiatku liečby bol $193 \times 10^9/l$ (rozsah $54 \times 10^9/l$ až $2865 \times 10^9/l$). Medián hmatateľnej dĺžky sleziny pod ľavým rebrovým oblúkom na začiatku liečby bol 12,0 cm; medián objemu sleziny (meraného MRI alebo CT) bol 1843 cm^3 (rozpätie 352 až 9022 cm^3). Charakteristické vlastnosti celkovej populácie na začiatku liečby boli podobné podskupine s anémiou, okrem stupňa závažnosti anémie a potreby transfúzie.

Pacienti boli liečení 200 mg Omjjary denne alebo prispôsobenou dávkou ruxolitinibu dvakrát denne počas 24 týždňov, po ktorých nasledovala otvorená fáza liečby Omjjarou bez znižovania ruxolitinibu. Účinnosť Omjjary v SIMPLIFY-1 bola založená na post-hoc analýze odpovede objemu sleziny (zníženie o 35 % alebo viac) v podskupine pacientov s anémiou (hodnoty Hg < 10 g/dl) (tabuľka 4). V tejto podskupine početne nižšie percento pacientov liečených Omjjarou (25 %) dosiahlo zníženie TSS o 50 % alebo viac v 24. týždni v porovnaní s ruxolitinibom (36 %).

Table 4: Percento pacientov, ktorí dosiahli zmenšenie objemu sleziny v 24. týždni v podskupine s anémiou (SIMPLIFY-1)

	Omjjara n = 86	Ruxolitinib n = 95
Pacienti so zmenšením objemu sleziny o 35 % alebo viac, n (%) (95 % IS)	27 (31 %) (22, 42)	31 (33 %) (23, 43)

V celkovej populácii percento pacientov, ktorí dosiahli zmenšenie objemu sleziny o 35 % alebo viac od začiatku liečby (non-inferiorita, primárny cieľový ukazovateľ) v 24. týždni, bolo 27 % pri Omjjare a 29 % pri ruxolitinibe (rozdiel v liečbe 9 %; 95 % IS: 2, 16, p-hodnota: 0,014).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Omjjarou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu myelofibrózy (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Momelotinib je po perorálnom podaní rýchlo absorbovaný s dosiahnutím maximálnej plazmatickej koncentrácie ($C_{\max}$) do 3 hodín od podania dávky, s plazmatickými expozíciami zvýšenými menej ako úmerne dávke, najmä pri dávkach nad 300 mg. V klinickej štúdii u pacientov s myelofibrózou pri dávke 200 mg jedenkrát denne v ustálenom stave je priemerná $C_{\max}$ momelotinibu (% CV) 479 ng/ml (61 %) a AUC_{τ} je 3288 ng x h/ml (60 %).

Po vysokokalorických jedlách bolo u zdravých dobrovoľníkov $C_{\max}$ momelotinibu o 38 % vyššie a AUC bolo o 16 % vyššie a po nízkalorických jedlách bolo $C_{\max}$ o 28 % vyššie a AUC bolo o 28 % vyššie v porovnaní s podmienkami nalačno. Tieto zmeny v expozícii neboli klinicky významné.

Distribúcia

Väzba momelotinibu na bielkoviny v plazme je u ľudí približne 91 %. Na základe populačnej farmakokinetiky bol u pacientov s myelofibrózou liečených 200 mg momelotinibu jedenkrát denne priemerný zdánlivý distribučný objem momelotinibu v ustálenom stave 984 l, čo naznačuje rozsiahlu distribúciu v tkanive.

Biotransformácia

Na základe *in vitro* hodnotenia je momelotinib prevažne metabolizovaný mnohými CYP enzýmami s príspevom v nasledujúcom poradí: CYP3A4 (36 %), CYP2C8 (19 %), CYP2C19 (19 %), CYP2C9 (17 %) a CYP1A2 (9 %). M21 je aktívny metabolit u ľudí, ktorý má približne 40 % farmakologickej aktivity rodičovskej formy a jeho tvorba zahŕňa biotransformáciu CYP enzýmami, po ktorej nasleduje metabolizácia aldehydoxidázou. Priemerný pomer M21 k momelotinibu pre AUC bol v rozsahu od 1,4 do 2,1.

Eliminácia

Po perorálnej 200 mg dávke momelotinibu bol priemerný koncový polčas ($t_{1/2}$) momelotinibu približne 4 až 8 hodín, polčas M21 bol podobný. Na základe klinickej štúdie u pacientov s myelofibrózou bol celkový zdanlivý klírens (CL/F) momelotinibu 103 l/h.

Momelotinib sa vylučuje hlavne prostredníctvom metabolizmu a následne je vylúčený stolicou. Po jednotlivých perorálnych dávkach momelotinibu značeného [^{14}C] u zdravých mužov bolo 69 % rádioaktivity vylúčené stolicou (13 % dávky ako nezmenený momelotinib) a 28 % močom (< 1 % dávky ako nezmenený momelotinib).

In vitro hodnotenie potenciálu liekovej interakcie (pozri tiež časť 4.5)

Vplyv momelotinibu na iné lieky

Vplyv momelotinibu na UDP-glukuronyltransferázu (UGT)

Momelotinib je v klinicky relevantných koncentráciách inhibítor UGT1A1 a UGT1A9, ale klinický význam nie je známy. Momelotinib a jeho hlavný cirkulujúci metabolit nie sú v klinicky relevantných koncentráciách inhibítormi iných izoform (UGT1A3/4/6 a 2B7).

Vplyv momelotinibu na CYP450 enzýmy

Momelotinib ani jeho hlavný cirkulujúci metabolit M21 v klinicky relevantných koncentráciách nepredstavujú riziko inhibície CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6.

Vplyv momelotinibu na liekové transportéry

Údaje *in vitro* naznačujú, že momelotinib v klinicky relevantných koncentráciách inhibuje OCT1 a aktívny metabolit M21 inhibuje MATE1. Inhibícia MATE2-K momelotinibom ani M21 nebola hodnotená.

Údaje *in vitro* naznačujú, že momelotinib ani jeho hlavný metabolit M21 v klinicky relevantných koncentráciách neinhibujú nasledujúce transportéry: transportéry organických aniónov 1 a 3 (OAT1, OAT3) a OCT2.

Vplyv momelotinibu na hormonálnu antikoncepciu

Viacnásobné dávky momelotinibu nemali vplyv na expozíciu midazolamu, citlivého substrátu CYP3A. Riziko indukcie iných enzýmov regulovaných pregnanovým X receptorom (PXR), okrem CYP3A4, však nemôže byť úplne vylúčené a účinnosť súbežne podávanej systémovo pôsobiacej hormonálnej antikoncepcie môže byť znížená (pozri časti 4.4 a 4.5).

Špeciálne skupiny pacientov

Vek, telesná hmotnosť, pohlavie a rasa

Na základe údajov o expozícii (AUC) u zdravých osôb pohlavie a rasa (biela vs ázijská) nemajú klinicky relevantný vplyv na farmakokinetiku momelotinibu. Exploratórne výsledky populačnej farmakokinetickej analýzy u pacientov nepreukázali žiadny vplyv veku, telesnej hmotnosti alebo pohlavia na farmakokinetiku momelotinibu.

Porucha funkcie pečene

U osôb so stredne ťažkou (trieda B podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene sa AUC momelotinibu zvýšilo o 8 % a u osôb s ťažkou (trieda C podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene o 97 % v porovnaní s osobami s normálnou funkciou pečene (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenéza/mutagenéza

Na základe kombinovanej AUC momelotinibu a hlavného aktívneho metabolitu u ľudí M21 (tvoreného v minimálnej miere u myší, potkanov a králikov) momelotinib nebol karcinogénny u myší pri expozíciách do 12-násobku a u potkanov pri expozíciách do 17-násobku úrovne klinickej expozície pri 200 mg jedenkrát denne.

Momelotinib nebol mutagénny alebo genotoxický na základe výsledkov série *in vitro* a *in vivo* testov na génové mutácie a chromozomálne aberácie.

Reprodukčná toxicita

Fertilita

V štúdiách plodnosti bol momelotinib perorálne podávaný samcom a samiciam potkanov.

U samcov momelotinib znížil koncentráciu spermií a hybnosť a zmenšil hmotnosť semenníkov a semenných vezikúl pri dávkach 25 mg/kg/deň a vyšších (expozície 13-násobok odporúčanej dennej dávky 200 mg na základe kombinovaného AUC momelotinibu a M21), čo pri 68 mg/kg/deň viedlo k zníženej plodnosti.

Pozorovania u samíc zahŕňali zníženú funkciu vaječníkov pri 68 mg/kg/deň a znížený počet gravidít, zvýšenú pre- a post-implantačnú stratu s celkovou stratou vrhu u väčšiny zvierat pri 25 a 68 mg/kg/deň. Expozície na úrovni bez nežiaducich účinkov pri 5 mg/kg/deň u samcov a samíc potkanov boli približne 3-násobkom odporúčanej dennej dávky 200 mg (na základe kombinovanej AUC momelotinibu a M21).

Gravidita

V reprodukčných štúdiách na zvieratách perorálne podávanie momelotinibu 12 mg/kg/deň gravidným potkanom počas obdobia organogenézy spôsobilo maternálnu toxicitu a bolo spojené s embryonálnou smrťou, viscerálnou malformáciou a zníženými hmotnosťami plodov; zmeny kostry sa pozorovali pri 6 a 12 mg/kg/deň (približne 3,5-násobok odporúčanej dennej dávky 200 mg na základe kombinovanej AUC momelotinibu a M21). Žiadne účinky na vývin neboli pozorované pri 2 mg/kg/deň pri expozíciách zodpovedajúcich odporúčanej dávke 200 mg (na základe kombinovanej AUC momelotinibu a M21).

Perorálne podávanie momelotinibu gravidným králikom počas obdobia organogenézy spôsobilo ťažkú maternálnu toxicitu a preukázalo embryofetálnu toxicitu (znížená hmotnosť plodu, oneskorená kostná osifikácia a potrat) pri 60 mg/kg/deň, pri expozícii nižšej ako expozícia zodpovedajúca odporúčanej dávke 200 mg (na základe kombinovanej AUC momelotinibu a M21).

V štúdiu prenatálneho a postnatálneho vývinu s perorálne podávaným momelotinibom bol momelotinib perorálne podávaný potkanom od gestácie až do konca laktácie. Dôkazy maternálnej toxicity, embryoletality a znížených pôrodných hmotností sa pozorovali pri 6 a 12 mg/kg/deň. Prežívanie mláďat od narodenia do 4. dňa laktácie bolo značne znížené pri 12 mg/kg/deň pri expozíciách podobných alebo nižších, ako sú expozície pri odporúčanej dávke (na základe kombinovanej AUC momelotinibu a M21), a preto sa zvažil priamy vplyv momelotinibu prostredníctvom expozície z materského mlieka.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza
monohydrát laktózy
sodná soľ karboxymetylškrobu A
stearát horečnatý
bezvodý koloidný oxid kremičitý
propyl-galát

Obal tablety

polyvinylalkohol
makrogoly
oxid titaničitý (E171)
mastenec
žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v pôvodnej fľaške na ochranu pred vlhkosťou. Vysúšadlo nevyberajte. Vysúšadlo neprehĺtajte. Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Každá škatuľka obsahuje jednu bielu fľašku z polyetylénu vysokej hustoty (HDPE) s detským bezpečnostným polypropylénovým uzáverom a indukciou zatavenou hliníkovou membránou. Každá fľaška obsahuje 30 filmom obalených tabliet, silikagélové vysúšadlo a polyesterovú vatú.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

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

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. januára 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 River Walk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Írsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA 100 mg filmom obalené tablety****1. NÁZOV LIEKU**

Omjjara 100 mg filmom obalené tablety
mometinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát momelotínium-dichloridu, čo zodpovedá 100 mg momelotinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje monohydrát laktózy. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu deťí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnej fľaške na ochranu pred vlhkosťou. Vysúšadlo nevyberajte. Vysúšadlo nepreháťajte.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/23/1782/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Omjjara 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA FIAŠKE 100 mg filmom obalené tablety

1. NÁZOV LIEKU

Omjjara 100 mg filmom obalené tablety
mometinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát momelotínium-dichloridu, čo zodpovedá 100 mg momelotinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnej fľaške na ochranu pred vlhkosťou. Vysúšadlo nevyberajte. Vysúšadlo neprehĺtajte.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/23/1782/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA 150 mg filmom obalené tablety****1. NÁZOV LIEKU**

Omjjara 150 mg filmom obalené tablety
mometinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát momelotínium-dichloridu, čo zodpovedá 150 mg momelotinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje monohydrát laktózy. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu deťí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnej fľaške na ochranu pred vlhkosťou. Vysúšadlo nevyberajte. Vysúšadlo neprehĺtajte.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/23/1782/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Omjjara 150 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA FľaŠKE 150 mg filmom obalené tablety

1. NÁZOV LIEKU

Omjjara 150 mg filmom obalené tablety
mometinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát momelotínium-dichloridu, čo zodpovedá 150 mg momelotinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu deťí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnej fľaške na ochranu pred vlhkosťou. Vysúšadlo nevyberajte. Vysúšadlo neprehĺtajte.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/23/1782/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA 200 mg filmom obalené tablety****1. NÁZOV LIEKU**

Omjjara 200 mg filmom obalené tablety
mometinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát momelotínium-dichloridu, čo zodpovedá 200 mg momelotinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje monohydrát laktózy. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu deťí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnej fľaške na ochranu pred vlhkosťou. Vysúšadlo nevyberajte. Vysúšadlo neprehĺtajte.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/23/1782/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Omjjara 200 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**ŠTÍTOK NA FIAŠKE 200 mg filmom obalené tablety****1. NÁZOV LIEKU**

Omjjara 200 mg filmom obalené tablety
mometinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje monohydrát momelotínium-dichloridu, čo zodpovedá 200 mg momelotinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje monohydrát laktózy. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu deťí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnej fľaške na ochranu pred vlhkosťou. Vysúšadlo nevyberajte. Vysúšadlo neprehĺtajte.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/23/1782/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Omjjara 100 mg filmom obalené tablety Omjjara 150 mg filmom obalené tablety Omjjara 200 mg filmom obalené tablety momelotinib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Omjjara a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Omjjaru
3. Ako užívať Omjjaru
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Omjjaru
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Omjjara a na čo sa používa

Omjjara obsahuje liečivo momelotinib. Momelotinib je typ lieku známy ako *inhibitor bielkovinových kináz*.

Omjjara sa používa na liečbu zväčšenej sleziny alebo iných príznakov súvisiacich s ochorením u dospelých pacientov s myelofibrózou, zriedkavou formou nádorového ochorenia krvi, a so stredne ťažkou až ťažkou anémiou.

Pri myelofibróze kostnú dreň nahrádza zjazvené tkanivo a rozlišujeme:

- primárnu myelofibrózu, ktorá vzniká u ľudí, ktorí predtým nemali problémy s kostnou dreňou, alebo;
- sekundárnu myelofibrózu, ktorá vzniká u ľudí, ktorí majú iné nádorové ochorenia krvi, spôsobujúcu, že ich telo tvorí príliš veľa červených krviniek (myelofibróza po polycytémii vera) alebo krvných doštičiek, ktoré pomáhajú zrážať krv (myelofibróza po esenciálnej trombocytémii).

Ako Omjjara účinkuje

Zväčšená slezina je jedným zo znakov myelofibrózy. Myelofibróza je porucha kostnej drene, pri ktorej kostnú dreň nahrádza zjazvené tkanivo. Abnormálna kostná dreň nedokáže tvoriť dostatok normálnych krvných buniek, v dôsledku čoho sa slezina výrazne zväčší. Omjjara blokuje činnosť určitých bielkovín, nazývaných Janusove kinázy (JAK1, JAK2), a receptora aktívínu A typu 1 (ACVR1), čím predchádza nadmernej tvorbe cytokínov a znižuje zápal. Týmto spôsobom Omjjara zmierňuje

zväčšenú slezinu, anémiu a príznaky, ako sú horúčka, nočné potenie, bolesť kostí a strata hmotnosti, spôsobené myelofibrózou.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Omjjaru

Neužívajte Omjjaru

- ak ste alergický na momelotinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si nie ste istý, či sa vás to týka, **neužívajte Omjjaru**, kým sa neporadíte s lekárom.
- ak ste tehotná alebo dojčíte.

Upozornenia a opatrenia

Povedzte svojmu lekárovi

Predtým, ako začnete užívať Omjjaru alebo počas liečby Omjjarou, obráťte sa na svojho lekára, lekárničku alebo zdravotnú sestru:

- ak máte **infekciu** alebo často mávate infekcie – prejavy infekcie môžu zahŕňať horúčku, triašku, kašeľ, problémy s dýchaním, hnačku, vracanie, bolesť alebo pocit pálenia pri močení.
- ak máte dlhodobú **hepatitídu B** (chronickú), pretože hepatitída B sa môže znova aktivovať.
- ak máte nezvyčajné **krvácanie** alebo **sa vám tvoria** pod kožou **modriny**, po odbere krvi krvácate dlhšie ako zvyčajne alebo vám krvácajú ďasná – môžu to byť prejavy nízkej hladiny krvných doštičiek (zložky, ktoré pomáhajú pri zrážaní krvi), nazývanej aj trombocytopénia.
- ak máte akékoľvek **problémy s pečeňou**. Lekár vám možno bude musieť predpísať nižšiu dávku Omjjary.

Nasledujúce bolo pozorované pri inom podobnom type lieku používanom na liečbu reumatoidnej artritídy: problémy so srdcom, krvné zrazeniny a nádorové ochorenie. Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi pred liečbou alebo počas nej:

- ak máte viac ako 65 rokov. Pacienti vo veku 65 rokov a starší môžu mať zvýšené riziko problémov so srdcom vrátane srdcového infarktu a niektorých typov nádorového ochorenia.
- ak máte alebo ste mali problémy so srdcom.
- ak máte alebo ste mali nádorové ochorenie.
- ak ste fajčiar alebo ste boli fajčiar v minulosti.
- ak ste predtým mali krvné zrazeniny v žilách nôh (hlboká žilová trombóza) alebo v pľúcach (pľúcna embólia), alebo ak máte zvýšené riziko ich vzniku, napríklad ak:
 - ste nedávno podstúpili veľkú chirurgickú operáciu.
 - používate hormonálnu antikoncepciu/hormonálnu substitučnú liečbu.
 - máte vy alebo váš blízky príbuzný diagnostikovanú poruchu zrážania krvi.

Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne:

- náhla dýchavičnosť alebo problémy s dýchaním.
- bolesť na hrudi alebo bolesť v hornej časti chrbta.
- opuch nohy alebo ruky.
- bolesť alebo slabosť nohy.
- začervenanie alebo sfarbenie nohy alebo ruky.

Môžu to byť prejavy krvných zrazenín v žilách.

- ak si všimnete akékoľvek nové výrastky na koži alebo zmeny existujúcich výrastkov. Lekár vám môže odporučiť pravidelné vyšetrenia kože počas užívania Omjjary.

Lekár sa s vami porozpráva o tom, či je Omjjara pre vás vhodná.

Krvné testy

Pred liečbou a počas nej vám bude lekár robiť krvné testy, aby vám kontroloval počty krvných buniek (červené krvinky, biele krvinky a krvné doštičky) a funkciu pečene. Lekár vám môže upraviť dávku alebo zastaviť liečbu na základe výsledkov krvných testov.

Deti a dospelávajúci

Omjjara sa nemá podávať deťom mladším ako 18 rokov, pretože tento liek nebol skúmaný v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a Omjjara

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. To sa týka aj rastlinných liekov a liekov, ktoré nie sú viazané na lekárske predpis. Je to preto, lebo Omjjara môže ovplyvniť spôsob účinku niektorých iných liekov. Tiež niektoré iné lieky môžu ovplyvniť spôsob účinku Omjjary.

Je zvlášť dôležité, aby ste spomenuli lieky, ktoré obsahujú ktorékoľvek z nasledujúcich liečiv, pretože váš lekár možno bude musieť upraviť dávku Omjjary alebo druhého lieku.

Nasledujúce môže zvýšiť riziko vedľajších účinkov Omjjary:

- cyklosporín (používaný na prevenciu odmietnutia transplantátu)

Nasledujúce môže znížiť účinnosť Omjjary:

- karbamazepín (používaný na liečbu epilepsie a na kontrolu kŕčov alebo záchvatov)
- fenobarbital (používaný na liečbu epilepsie a na kontrolu kŕčov alebo záchvatov)
- fenytoín (používaný na liečbu epilepsie a na kontrolu kŕčov alebo záchvatov)
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), rastlinný prípravok

Omjjara môže ovplyvniť iné lieky:

- rosuvastatín (statín používaný na zníženie cholesterolu)
- sulfasalazín (používaný na liečbu reumatoidnej artritídy)
- metformín (používaný na zníženie hladiny cukru v krvi)
- teofylín (používaný na liečbu problémov s dýchaním)
- tizanidín (používaný na liečbu svalových kŕčov)
- cyklofosfamid (používaný na liečbu nádorového ochorenia)

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Omjjara sa nesmie užívať počas tehotenstva. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, neužívajte tento liek, pretože môže uškodiť vášmu dieťaťu. Poradte sa so svojim lekárom.

Ak ste žena v plodnom veku, musíte používať veľmi účinnú **antikoncepciu**, kým užívate Omjjaru, a musíte naďalej používať veľmi účinnú antikoncepciu **aspoň 1 týždeň** po poslednej dávke. V súčasnosti nie je známe, či Omjjara môže znížiť účinnosť hormonálnej antikoncepcie, preto sa odporúča používať aj bariérovú metódu počas liečby a **aspoň 1 týždeň** po poslednej dávke Omjjary. Lekár vás môže požiadať urobiť si tehotenský test pred začatím liečby, aby sa potvrdilo, že nie ste tehotná.

Ak otehotníte počas užívania Omjjary, **ihneď kontaktujte svojho lekára.**

Omjjara sa nesmie užívať počas dojčenia. Nie je známe, či prechádza do ľudského mlieka. Riziko u dojčaťa nemôže byť vylúčené.

Skôr, ako začnete užívať tento liek, **povedzte svojmu lekárovi**, ak dojčíte.

Nie je známe, či Omjjara ovplyvňuje plodnosť u mužov alebo žien. Omjjara mala vplyv na plodnosť u zvierat. Ak vy alebo váš partner plánujete mať dieťa, poradte sa so svojim lekárom pred užívaním alebo počas užívania tohto lieku.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Omjjara môže mať vedľajšie účinky, ktoré ovplyvňujú vašu schopnosť viesť vozidlo. Ak máte závraty alebo rozmazané videnie, nevedzte vozidlo ani neobsluhujte stroje, kým tieto vedľajšie účinky neodznejú.

Omjjara obsahuje laktózu a sodík

Omjjara obsahuje laktózu (mliečny cukor). Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Omjjaru

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Aké množstvo užívať

Odporúčaná začiatková dávka Omjjary je 200 mg užívaná ústami jedenkrát denne.

Lekár vám môže odporučiť nižšiu dávku, ak máte problémy s pečeňou.

Ak sa u vás objavia určité vedľajšie účinky (napr. abnormálne krvácanie alebo modriny, hnačka alebo nevoľnosť), kým užívate Omjjaru, lekár vám môže odporučiť nižšiu dávku alebo prerušiť, alebo zastaviť liečbu (pozri časť 4).

Ako ju užívať

Omjjaru užívajte každý deň v rovnakom čase, s jedlom alebo bez jedla.

Ako dlho ju užívať

Pokračujte v užívaní Omjjary tak dlho, ako vám povedal lekár. Je to dlhodobá liečba.

Lekár bude pravidelne kontrolovať váš stav, aby sa uistil, že liečba má požadovaný účinok.

Ak máte otázky o tom, ako dlho užívať Omjjaru, porozprávajte sa so svojim lekárom.

Ak užijete viac Omjjary, ako máte

Ak náhodne užijete viac Omjjary, ako vám predpísal lekár, ihneď **kontaktujte svojho lekára**.

Ak zabudnete užiť Omjjaru

Jednoducho užite ďalšiu dávku v plánovanom čase nasledujúci deň. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať Omjjaru

Neprestaňte užívať Omjjaru, ak ste sa tak nedohodli so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre, ak sa u vás objavia vedľajšie účinky, ktoré vás znepokojujú.

Závažné vedľajšie účinky

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné. Ihneď vyhľadajte lekársku pomoc predtým, ako užijete ďalšiu plánovanú dávku, ak máte nasledujúce závažné vedľajšie účinky:

Veľmi časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **viac ako 1 z 10** osôb:

- infekcie – prejavy alebo príznaky môžu zahŕňať horúčku, triašku, kašeľ, problémy s dýchaním, hnačku, vracanie, bolesť alebo pocit pálenia pri močení
- nízky počet krvných doštičiek (*trombocytopenia*), čo môže viesť k tvorbe modrín alebo ku krvácaniu po zranení trvajúcej dlhšie ako zvyčajne

Ďalšie vedľajšie účinky

Ďalšie možné vedľajšie účinky zahŕňajú nasledujúce vymenované nižšie:

Veľmi časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **viac ako 1 z 10** osôb:

- závraty
- bolesť hlavy
- kašeľ
- hnačka
- nevoľnosť (*nauzea*)
- bolesť žalúdka (bolesť brucha)
- pocit slabosti (*asténia*)
- únava

Časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **menej ako 1 z 10** osôb:

- nízky počet určitého typu bielych krviniek (*neutropénia*), čo môže u vás zvýšiť riziko infekcie
- nedostatok vitamínu B1 (*tiamín*), čo môže spôsobiť nechutenstvo, nedostatok energie, podráždenosť
- necitlivosť, trpnutie alebo slabosť ramien, rúk, nôh alebo chodidiel (*periférna neuropatia*)
- abnormálny pocit trpnutia (*parestézia*)
- mdloba (*synkopa*)
- pocit točenia hlavy (*vertigo*)
- rozmazané videnie
- náhle sčervenanie tváre, krku alebo hornej časti hrudníka (nával tepla)
- ohraničené krvácanie pod kožou (*hematóm*)
- nízky krvný tlak, čo môže spôsobovať točenie hlavy, keď sa postavíte (*hypotenzia*)
- zápcha
- vracanie
- vyrážka (začervenanie, opuch alebo bolesť kože)
- bolesť kĺbov (*artralgia*)
- bolesť končatín, rúk alebo chodidiel
- horúčka (*pyrexia*)
- zmeny výsledkov krvných testov (zvýšenie *alanínaminotransferázy* a zvýšenie *aspartátaminotransferázy*). Môžu to byť prejavy problémov s pečeňou.
- tvorba modrín (*kontúzia*)

Povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre, ak sa ktorýkoľvek z uvedených vedľajších účinkov stane **t ťažkým alebo neprijemným** alebo ak spozorujete akýkoľvek iný vedľajší účinok, ktorý nie je uvedený v tejto písomnej informácii.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Omjjaru

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení fľašky a škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v pôvodnej fľaške na ochranu pred vlhkosťou. Vysúšadlo nevyberajte. Vysúšadlo neprehĺtajte. Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Omjjara obsahuje

Liečivo je momelotinib.

- Každá 100 mg filmom obalená tableta obsahuje monohydrát momelotiníbum-dichloridu, čo zodpovedá 100 mg momelotinibu.
- Každá 150 mg filmom obalená tableta obsahuje monohydrát momelotiníbum-dichloridu, čo zodpovedá 150 mg momelotinibu.
- Každá 200 mg filmom obalená tableta obsahuje monohydrát momelotiníbum-dichloridu, čo zodpovedá 200 mg momelotinibu.
- Ďalšie zložky sú:
Jadro tablety: mikrokryštalická celulóza, monohydrát laktózy, sodná soľ karboxymetylškrobu A, stearát horečnatý, bezvodý koloidný oxid kremičitý a propyl-galát.
Obal tablety: Opadry II hnedá obsahujúca polyvinylalkohol, makrogoly, oxid titaničitý (E171), mastenec, žltý oxid železitý (E172) a červený oxid železitý (E172).

Pozri časť 2 Omjjara obsahuje laktózu a sodík.

Ako vyzerá Omjjara a obsah balenia

Omjjara 100 mg filmom obalené tablety sú okrúhle hnedé tablety s podčiarknutým „M“ vyrazeným na jednej strane a „100“ na druhej strane.

Omjjara 150 mg filmom obalené tablety sú hnedé tablety trojuholníkového tvaru s podčiarknutým „M“ vyrazeným na jednej strane a „150“ na druhej strane.

Omjjara 200 mg filmom obalené tablety sú hnedé tablety v tvare kapsuly s podčiarknutým „M“ vyrazeným na jednej strane a „200“ na druhej strane.

Omjjara filmom obalené tablety sú dodávané v bielej fľaške s tesnením a detským bezpečnostným uzáverom. Každá fľaška obsahuje 30 tabliet, silikagélové vysúšadlo, polyesterovú vatú a je balená v kartónovej škatuľke.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska**România**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.