

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Omjjara 100 mg filmsko obložene tablete
Omjjara 150 mg filmsko obložene tablete
Omjjara 200 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Omjjara 100 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje momelotinib dihidroklorid monohidrat v količini, ki ustreza 100 mg momelotiniba.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 50,8 mg laktoze monohidrata.

Omjjara 150 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje momelotinib dihidroklorid monohidrat v količini, ki ustreza 150 mg momelotiniba.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 76,1 mg laktoze monohidrata.

Omjjara 200 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje momelotinib dihidroklorid monohidrat v količini, ki ustreza 200 mg momelotiniba.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 101,5 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Omjjara 100 mg filmsko obložene tablete

Rjave, okrogle tablete, premera približno 8,7 mm, z vtisnjenim podčrtanim "M" na eni strani in "100" na drugi strani tablete.

Omjjara 150 mg filmsko obložene tablete

Rjave tablete v obliki trikotnika, približno 10,5 x 10,9 mm, z vtisnjenim podčrtanim "M" na eni strani in "150" na drugi strani tablete.

Omjjara 200 mg filmsko obložene tablete

Rjave tablete v obliki kapsule, približno 7,3 x 15,4 mm, z vtisnjenim podčrtanim "M" na eni strani in "200" na drugi strani tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Omjjara je indicirano za zdravljenje z boleznijo povezane splenomegalije ali simptomov pri odraslih bolnikih z zmerno do hudo anemijo, ki imajo primarno mielofibrozo, mielofibrozo po pravi policitemiji ali mielofibrozo po esencialni trombocitemiji in ki še niso prejeli zaviralcev Janus kinaze (JAK – Janus Kinaze) ali so bili zdravljeni z ruksolitinibom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje morajo uvesti in nadzorovati zdravniki, ki imajo izkušnje z uporabo zdravil proti raku.

Odmerjanje

Zdravila Omjjara se ne sme uporabljati v kombinaciji z drugimi zaviralci JAK.

Priporočeni odmerek je 200 mg enkrat dnevno.

Celotno krvno sliko in preiskave delovanja jeter je treba izvesti pred začetkom zdravljenja, periodično med zdravljenjem in kot je klinično indicirano (glejte poglavje 4.4).

Prilagoditev odmerka

O prilagoditvi odmerka je treba razmisliti pri hematoloških in ne-hematoloških toksičnostih (preglednica 1).

Preglednica 1: Prilagoditve odmerka zaradi neželenih učinkov

Hematološke toksičnosti		
Trombocitopenija		Prilagoditev odmerka ^a
Število trombocitov ob izhodišču	Število trombocitov	
$\geq 100 \times 10^9/l$	$20 \times 10^9/l$ do $< 50 \times 10^9/l$	Zmanjšajte dnevni odmerek za 50 mg od zadnjega danega odmerka
	$< 20 \times 10^9/l$	Prekinite zdravljenje, dokler se trombociti ne povrnejo na $50 \times 10^9/l$ Ponovno začnite z zdravilom Omjjara z dnevnim odmerkom, ki je za 50 mg manjši od zadnjega danega odmerka ^b
$\geq 50 \times 10^9/l$ do $< 100 \times 10^9/l$	$< 20 \times 10^9/l$	Prekinite zdravljenje, dokler se trombociti ne povrnejo na $50 \times 10^9/l$ Ponovno začnite z zdravilom Omjjara z dnevnim odmerkom, ki je za 50 mg manjši od zadnjega danega odmerka ^b
$< 50 \times 10^9/l$	$< 20 \times 10^9/l$	Prekinite zdravljenje, dokler se trombociti ne povrnejo na izhodiščne vrednosti Ponovno začnite z zdravilom Omjjara z dnevnim odmerkom, ki je za 50 mg manjši od zadnjega danega odmerka ^b
Nevtropenija		Prilagoditev odmerka ^a
ANC $< 0,5 \times 10^9/l$		Prekinite zdravljenje, dokler ni ANC $\geq 0,75 \times 10^9/l$ Ponovno začnite z zdravilom Omjjara z dnevnim odmerkom, ki je za 50 mg manjši od zadnjega danega odmerka ^b
Ne-hematološke toksičnosti		
Hepatotoksičnost (razen drugih očitnih vzrokov)		Prilagoditev odmerka ^a
ALT in/ali AST $> 5 \times \text{ULN}$ (ali $> 5 \times$ izhodiščna vrednost, če je izhodiščna vrednost nenormalna) in/ali skupni bilirubin $> 2 \times \text{ULN}$ (ali $> 2 \times$ izhodiščna vrednost, če je izhodiščna vrednost nenormalna)		Prekinite zdravljenje, dokler nista AST in ALT $\leq 2 \times \text{ULN}$ ali izhodiščna vrednost in skupni bilirubin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ ali izhodiščna vrednost Ponovno začnite z zdravilom Omjjara z dnevnim odmerkom, ki je za 50 mg manjši od zadnjega danega odmerka ^b Če se ponovno pojavi porast ALT ali AST $> 5 \times \text{ULN}$, trajno prekinite zdravljenje z zdravilom Omjjara
Druge ne-hematološke toksičnosti		Prilagoditev odmerka ^a
3. ali višje stopnje ^c krvavitev 2. ali višje stopnje ^c		Prekinite zdravljenje, dokler se toksičnost ne zmanjša na 1. ali nižjo stopnjo (ali izhodiščno vrednost) Ponovno začnite z zdravilom Omjjara z dnevnim odmerkom, ki je za 50 mg manjši od zadnjega danega odmerka ^b

ANC = absolutno število nevtrofilcev (absolute neutrophil count); ALT = alanin transaminaza; AST = aspartat transaminaza; ULN = zgornja meja normale (upper limit of normal).

^a Ponovno uvedite zdravljenje ali povečajte odmerek do začetnega odmerka, kot je klinično primerno.

^b Lahko ponovno uvedete zdravljenje s 100 mg, če je bilo predhodno odmerjanje 100 mg.

^c Stopnje glede na CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Pri bolnikih, ki ne morejo prenašati 100 mg enkrat dnevno, je treba zdravljenje z zdravilom Omjjara ukiniti.

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje se lahko nadaljuje toliko časa, dokler ostane razmerje med koristmi in tveganjem ugodno za bolnika, kot to oceni lečeči zdravnik.

Izpuščeni odmerki

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Omjjara, mora naslednji načrtovan odmerek vzeti naslednji dan. Ne sme se vzeti dveh odmerkov istočasno, da bi se nadoknadilo izpuščeni odmerek.

Posebne populacije

Starejši

Pri bolnikih, starih 65 let ali več, prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna (> 15 ml/min).

Zdravila Omjjara niso preučili pri bolnikih z ledvično boleznijo v končnem stadiju.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pugh) je priporočeni začetni odmerek zdravila Omjjara 150 mg enkrat dnevno (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnosti in učinkovitosti zdravila Omjjara pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, niso preučili. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Omjjara je samo za peroralno uporabo in se lahko jemlje z obroki ali brez njih (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Okužbe

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Omjjara, so se pojavile okužbe, vključno s resnimi in smrtnimi bakterijskimi in virusnimi okužbami (vključno s COVID-19) (glejte poglavje 4.8). Zdravljenja z zdravilom Omjjara se ne sme uvesti pri bolnikih z aktivnimi okužbami. Zdravniki morajo skrbno opazovati bolnike, ki prejemajo zdravilo Omjjara, glede znakov in simptomov okužbe (vključno z, vendar ne omejeno nanje, zvišano telesno temperaturo, kašljem, drisko, bruhanjem, navzeo in bolečino pri uriniranju) in takoj začeti z ustreznim zdravljenjem.

Reaktivacija hepatitisa B

Pri bolnikih s kronično okužbo z virusom hepatitisa B (HBV), ki jemljejo zaviralce JAK, vključno z zdravilom Omjjara, so poročali o povečani virusni obremenitvi s hepatitisom B (HBV-DNA titer), z ali brez povezanih zvišanj alanin transaminaze (ALT) ali aspartat transaminaze (AST). Učinek zdravljenja Omjjara na replikacijo virusa pri bolnikih s kronično okužbo s HBV ni znan. Pri bolnikih s kronično okužbo s HBV, ki prejemajo zdravilo Omjjara, je treba kronično okužbo s HBV zdraviti in bolnike spremljati skladno s kliničnimi smernicami za HBV.

Trombocitopenija in nevtropenija

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Omjjara, so opazili nov pojav hude (stopnje ≥ 3) trombocitopenije in nevtropenije (glejte poglavje 4.8). Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Omjjara, periodično med zdravljenjem in kot je klinično indicirano je treba pridobiti celotno krvno sliko, vključno s številom trombocitov. Morda bo potrebna začasna prekinitev zdravljenja ali zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 4.2).

Spremljanje jeter

Preiskave za oceno delovanja jeter je treba narediti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Omjjara, periodično med zdravljenjem in kot je klinično indicirano. Ob sumu na zvišanje ALT, AST ali bilirubina v povezavi z zdravljenjem bo morda potrebno začasno prekiniti odmerjanje ali zmanjšati odmerek (glejte poglavje 4.2).

Pomembni neželeni srčnožilni učinki (MACE – major adverse cardiovascular events)

V obsežni randomizirani, aktivno kontrolirani študiji s tofacitinibom (drug zaviralec JAK) pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, starih 50 let in več, z vsaj enim dodatnim dejavnikom tveganja za srčnožilne bolezni, so opazili višjo stopnjo MACE, definirano kot srčnožilna smrt, ne-smrtni miokardni infarkt (MI – myocardial infarction) in ne-smrtna možganska kap, pri tofacitinibu v primerjavi z zaviralci faktorja tumorske nekroze (TNF – tumour necrosis factor).

O učinkih MACE so poročali pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo Omjjara, vendar pa vzročna povezava ni bila potrjena. Pred začetkom ali nadaljevanjem zdravljenja z zdravilom Omjjara je treba pretehtati koristi in tveganja za posameznega bolnika, zlasti pri bolnikih, starih 65 let in več, pri bolnikih, ki so trenutni kadilci ali pa so bili dolgoletni kadilci v preteklosti ter pri bolnikih z aterosklerotično srčnožilno boleznijo v anamnezi ali z drugimi dejavniki tveganja za srčnožilne bolezni.

Tromboza

V obsežni randomizirani, aktivno kontrolirani študiji s tofacitinibom (drug zaviralec JAK) pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, starih 50 let in več, z vsaj enim dodatnim dejavnikom tveganja za srčnožilne bolezni, so opazili od odmerka odvisno višjo stopnjo dogodkov venske tromboembolije (VTE – venous thromboembolic event), vključno z globoko vensko trombozo (GVT) in pljučno embolijo (PE) pri tofacitinibu v primerjavi z zaviralci TNF.

O dogodkih GVT in PE so poročali pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo Omjjara. Vendar pa vzročna povezava ni bila potrjena. Pri bolnikih z mielofibrozo, ki so se zdravili z zdravilom Omjjara v kliničnih preskušanjih, je bil delež tromboemboličnih dogodkov podoben pri bolnikih zdravljenih z zdravilom Omjjara kot pri bolnikih v kontrolni skupini. Pred začetkom ali nadaljevanjem zdravljenja z zdravilom Omjjara je treba pretehtati koristi in tveganja za posameznega bolnika, zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja za srčnožilne bolezni (glejte tudi podpoglavje Pomembni neželeni srčnožilni učinki [MACE] zgoraj v poglavju 4.4).

Bolnike s simptomi tromboze je treba takoj oceniti in ustrezno zdraviti.

Druge primarne malignosti

V obsežni randomizirani, aktivno kontrolirani študiji s tofacitinibom (drug zaviralec JAK) pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, starih 50 let in več, z vsaj enim dodatnim dejavnikom tveganja za srčnožilne bolezni, so opazili višjo stopnjo malignosti, zlasti raka pljuč, limfoma in ne-melanomskega kožnega raka (NMSC - non-melanoma skin cancer), pri tofacitinibu v primerjavi z zaviralci TNF.

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce JAK, vključno z zdravilom Omjjara, so poročali o limfomu in drugih malignostih. Vendar pa vzročna povezava ni bila potrjena.

Medsebojna delovanja

Zaradi možnosti, da zdravilo Omjjara zviša plazemske koncentracije določenih zdravil (npr. občutljivih substratov za BCRP (breast cancer resistance protein), kot sta rosuvastatin in sulfasalazin), je treba bolnike ob sočasni uporabi spremljati glede neželenih učinkov (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba močnih induktorjev citokroma P450 (CYP) 3A4 lahko vodi do zmanjšane izpostavljenosti zdravilu Omjjara in posledično do tveganja za zmanjšano učinkovitost. Zato se priporoča dodatno spremljanje glede kliničnih znakov in simptomov mielofibroze ob sočasni uporabi zdravila Omjjara in močnih induktorjev CYP3A4 (vključno z, vendar ne omejeno na karbamazepin, fenobarbital, fenitoin in šentjanževko [*Hypericum perforatum*]) (glejte poglavje 4.5).

Ženske v rodni dobi

Glede na negotovosti, ali lahko zdravilo Omjjara zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov, morajo ženske, ki uporabljajo sistemsko delujoče hormonske kontraceptive, med zdravljenjem in vsaj 1 teden po zadnjem odmerku zdravila Omjjara dodatno uporabljati pregradno metodo kontracepcije (glejte poglavji 4.5 in 4.6).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Zdravilo Omjjara vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, popolno odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze-galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv drugih zdravil na momelotinib

Momelotinib se presnavlja preko mnogih encimov CYP (vključno z CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 in CYP1A2) in aldehydne oksidaze, največ s CYP3A4.

Močni induktorji CYP3A4

Večkratni odmerki rifampicina (600 mg dnevno 7 dni) so zmanjšali C_{max} momelotiniba za 29,4 % in AUC_{inf} za 46,1 % v primerjavi z momelotinibom (enkratni odmerek 200 mg) skupaj z enkratnim odmerkom rifampicina (600 mg), kar dokazuje indukcijski učinek rifampicina. Sočasno dajanje močnih induktorjev CYP3A4 lahko vodi do zmanjšane izpostavljenosti momelotinibu in posledično tveganja za zmanjšano učinkovitost. Zato je ob sočasnem dajanju momelotiniba in močnih induktorjev CYP3A4 (vključno s karbamazepinom, fenobarbitalom, fenitoinom in šentjanževko [*Hypericum perforatum*], vendar ne omejeno samo nanje) priporočljivo dodatno spremljanje kliničnih znakov in simptomov mielofibroze.

Večkratni odmerki rifampicina (600 mg dnevno 7 dni) niso spremenili C_{max} momelotiniba, so pa zmanjšali AUC_{inf} momelotiniba za 15,3 % v primerjavi s samim momelotinibom (enkratni odmerek

200 mg) kar dokazuje kombinirani učinek indukcije CYP3A4 ter zavrtja prenašalnega polipeptida organskih anionov 1B1 (OATP1B1 - organic anion-transporting polypeptide 1B1) in prenašalnega polipeptida organskih anionov 1B3 (OATP1B3 - organic anion-transporting polypeptide 1B3). Zato se momelotinib lahko daje sočasno z rifampicinom brez prilagoditve odmerka.

Prenašalci

Momelotinib je substrat prenašalcev OATP1B1 in OATP1B3. Sočasno dajanje z enkratnim odmerkom rifampicina, ob zajetju zaviralnega učinka OATP1B1/1B3, je zmeroma povečalo izpostavljenost momelotinibu ($C_{\max}$ za 40,4 % in AUC_{inf} za 57,1 %). Zato se ob sočasni uporabi z zaviralci OATP1B1/1B3, vključno s ciklosporinom, svetuje previdnost in spremljanje glede neželenih učinkov.

Vpliv momelotiniba na druga zdravila

Prenašalci

Momelotinib je zaviralec BCRP. Sočasno dajanje enkratnega 10 mg odmerka rosuvastatina (substrat BCRP) z večkratnimi odmerki momelotiniba (200 mg enkrat dnevno) je zvišalo $C_{\max}$ rosuvastatina za 3,2-krat, AUC pa za 2,7-krat, kar lahko poveča tveganje za neželene učinke rosuvastatina. $T_{\max}$ in $t_{1/2}$ rosuvastatina sta ostala nespremenjena. Momelotinib lahko poveča izpostavljenost drugim občutljivim substratom BCRP, vključno s sulfalazinom.

Momelotinib lahko zavira P-gp v črevesju in poveča izpostavljenost substratom P-gp. Zato se svetuje previdnost, kadar se daje momelotinib sočasno s substrati P-pg z ozkim terapevtskim indeksom.

Momelotinib lahko zavira prenašalca organskih kationov 1 (OCT1). Aktivni presnovek momelotiniba, M21, lahko zavira prenašalca za ekstruzijo več zdravil in toksičnih snovi 1 (MATE1). Momelotiniba in M21 niso ocenili glede zaviranja MATE2-K. Zato se svetuje previdnost, kadar se daje momelotinib sočasno z občutljivimi substrati OCT1, MATE1 in MATE2-K (npr. metformin).

Substrati CYP450

Momelotinib lahko inducira CYP1A2 in CYP2B6 ter lahko zavira CYP2B6. Zato je treba zdravila z ozkim terapevtskim indeksom ali občutljive substrate CYP1A2 (npr. teofilin, tizanidin) ali CYP2B6 (npr. ciklofosfamid) ob sočasnem dajanju z momelotinibom uporabljati previdno.

Hormonski kontraceptivi

Večkratni odmerki momelotiniba niso imeli vpliva na izpostavljenost midazolamu, občutljivemu substratu CYP3A4. Vendar pa tveganja za indukcijo drugih encimov razen CYP3A4, reguliranih z pregnan X receptorjem (PXR), ne moremo popolnoma izključiti in učinkovitost sočasno uporabljenih sistemsko delujočih hormonskih kontraceptivov je lahko zmanjšana (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem z zdravilom Omjjara ne zanosijo. Trenutno ni znano, ali lahko zdravilo Omjjara zmanjša učinkovitost sistemsko delujočih hormonskih kontraceptivov, zato morajo ženske, ki uporabljajo sistemsko delujoče hormonske kontraceptive, dodatno uporabljati pregradno metodo kontracepcije med zdravljenjem in še vsaj 1 teden po zadnjem odmerku zdravila Omjjara (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Nosečnost

Podatkov o uporabi momelotiniba pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale toksičnost za zarodek in plod pri izpostavljenostih, ki so bile nižje, kot je izpostavljenost pri človeku ob priporočenem odmerku (glejte poglavje 5.3). Na osnovi mehanizma delovanja lahko zdravilo Omjjara škoduje zarodku. Za zdravilo Omjjara, ki je zaviralec JAK, je bilo dokazano, da povzroča embriofetalno smrtnost in teratogenost pri brejih podganah in kuncih pri klinično pomembnih izpostavljenostih. Zdravilo Omjjara je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3). Če se zdravilo Omjjara uporablja med nosečnostjo ali če bolnica med jemanjem tega zdravila zanosi, mora prenehati z zdravljenjem. Bolnico je treba poučiti glede možnega tveganja za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se momelotinib/presnovki izločajo v materino mleko. Momelotinib je bil prisoten pri mladičkih podgan po dojenju s strani zdravljenih samic, z neželenimi učinki pri potomcih (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Zdravilo Omjjara je kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Podatkov o učinkih momelotiniba na plodnost pri človeku ni (pri moških ali ženskah). V študijah na živalih je momelotinib zmanjšal plodnost pri samcih in samicah podgan (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Omjjara ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, pojavita se lahko omotica ali zamegljen vid. Bolniki, ki se jim po jemanju zdravila Omjjara pojavita omotica ali zamegljen vid, morajo biti previdni, kadar vozijo ali upravljajo stroje (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost zdravila Omjjara, ocenjena v treh randomiziranih, aktivno kontroliranih, multicentričnih študijah pri odraslih z mielofibrozo (MOMENTUM SIMPLIFY-1 in SIMPLIFY-2) je predstavljena spodaj (preglednica 2).

Med bolniki, zdravljenimi z zdravilom Omjjara 200 mg dnevno v obdobju randomiziranih kliničnih preskušanj ($n = 448$), so bili najpogostejši neželeni učinki driska (23 %), trombocitopenija (21 %), navzea (17 %), glavobol (13 %), omotica (13 %), utrujenost (12 %), astenija (11 %), abdominalna bolečina (11 %) in kašelj (10 %).

Najpogostejši hud neželeni učinek (≥ 3 . stopnje) je bil trombocitopenija (12 %). Najpogostejši neželeni učinek, ki je vodil do prenehanja zdravljenja z zdravilom Omjjara, je bil trombocitopenija (2,5 %). Najpogostejši neželeni učinek, ki je zahteval zmanjšanje odmerka in/ali prekinitve zdravljenja, je bil trombocitopenija (7 %).

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Naslednji neželeni učinki so bili opaženi pri 448 bolnikih, ki so bili izpostavljeni zdravilu Omjjara med kliničnimi preskušnji s srednjim trajanjem 24 tednov (glejte poglavje 5.1). Neželeni učinki so navedeni po MedDRA klasifikaciji po organskih sistemih (SOC – system class classification) in po pogostnosti. Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po resnosti v padajočem vrstnem redu. Pogostnosti so definirane kot:

Zelo pogosti: $\geq 1/10$

Pogosti: $\geq 1/100$ to $< 1/10$

Občasni: $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$

Redki: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$

Neznana pogostnost: ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Preglednica 2: Povzetek neželenih učinkov, ki so bili poročani v študijah 3. faze pri odraslih z mielofibrozo

Klasifikacija po organskih sistemih (SOC)	Neželeni učinek	Kategorija pogostosti
Infekcijske in parazitske bolezni	Okužba sečil, okužba zgornjih dihal, pljučnica, nazofaringitis, COVID-19, cistitis, bronhitis, oralni herpes, sinusitis, herpes zoster, celulitis, okužba dihal, sepsa, okužba spodnjih dihal, oralna kandidiaza, okužba kože, gastroenteritis	Pogosti
	Pljučnica zaradi COVID-19	Občasni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Trombocitopenija ^a	Zelo pogosti
	Nevtropenija ^b	Pogosti
Bolezni imunskega sistema	Preobčutljivost ^c	Neznana pogostnost
Presnovne in prehranske motnje	Pomanjkanje vitamina B1	Pogosti
Bolezni živčevja	Omotica, glavobol	Zelo pogosti
	Sinkopa, periferna nevropatija ^d , parestezija	Pogosti
Očesne bolezni	Zamegljen vid	Pogosti
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Vrtoglavica	Pogosti
Žilne bolezni	Hipotenzija, hematoma, vročinski oblivi	Pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Kašelj	Zelo pogosti
Bolezni prebavil	Diareja, abdominalna bolečina, navzea	Zelo pogosti
	Bruhanje, zaprtje	Pogosti
Bolezni kože in podkožja	Izpuščaj ^e	Pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Artralgiya, bolečina v okončinah	Pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Astenija, utrujenost	Zelo pogosti
	Pireksija	Pogosti
Preiskave	Zvišanje alanin transaminaze (ALT), zvišanje aspartat transaminaze (AST)	Pogosti
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	Kontuzija	Pogosti

^a Trombocitopenija vključuje zmanjšano število trombocitov.

^b Nevtropenija vključuje zmanjšano število nevtrofilcev.

^c Neželeni učinek zdravila, ugotovljen na podlagi izkušenj po prihodu zdravila na trg.

^d Periferna nevropatija vključuje periferno senzorno nevropatijo, periferno motorično nevropatijo, periferno nevropatijo, periferno senzomotorično nevropatijo, nevralgijo in polinevropatijo.

^e Izpuščaj vključuje makulo-papularni izpuščaj, eritematozni izpuščaj, z zdravili povzročen izpuščaj, folikularni izpuščaj, makularni izpuščaj in pustularni izpuščaj.

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

V treh randomiziranih kliničnih preskušanjih so bile najpogostejše okužbe okužba sečil (6 %), okužba zgornjih dihal (4,9 %), pljučnica (3,6 %), nazofaringitis (2,9 %), COVID-19 (2,7 %), cistitis (2,7 %), bronhitis (2,5 %) in oralni herpes (2,5 %). Večina okužb je bila blagih ali zmernih; najpogosteje poročane hude (≥ 3 . stopnje) okužbe so bile pljučnica, sepsa, okužba sečil, celulitis, pljučnica zaradi COVID-19, COVID-19, herpes zoster, cistitis in okužba kože. Delež bolnikov, ki so prekinili zdravljenje zaradi okužbe, je bil 2 % (9/448). O okužbah s smrtnim izidom so poročali pri 2,2 % (10/448) bolnikov (najpogosteje poročana COVID-19 in pljučnica zaradi COVID-19).

Trombocitopenija

V treh randomiziranih kliničnih preskušanjih se je pri 21 % (94/448) bolnikov, zdravljenih z zdravilom Omjjara, pojavila trombocitopenija; 12 % (54/448) bolnikov, zdravljenih z zdravilom Omjjara, je imelo hudo trombocitopenijo (≥ 3 . stopnje). Delež bolnikov, ki so prekinili zdravljenje zaradi trombocitopenije, je bil 2,5 % (11/448).

Periferna nevropatija

V treh randomiziranih kliničnih preskušanjih se je pri 8,7 % (39/448) bolnikov, zdravljenih z zdravilom Omjjara, pojavila periferna nevropatija. Večina primerov je bilo blagih ali zmernih, medtem ko je bil eden od 39 primerov hud (≥ 3 . stopnje). Delež bolnikov, ki so prekinili zdravljenje zaradi periferne nevropatije, je bil 0,7 % (3/448).

Porast ALT/AST

V treh randomiziranih kliničnih preskušanjih se je pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Omjjara, pojavil nov ali poslabšan obstoječi porast ALT in AST (vseh stopenj) pri 20 % (88/448) oz. 20 % (90/448); porast transaminaz 3. in 4. stopnje se je pojavil pri 1,1 % (5/448) oz. 0,2 % (1/448) bolnikov. V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih z mielofibrozo, zdravljenih z zdravilom Omjjara, poročali o reverzibilni z zdravilom povzročeni poškodbi jeter.

Izpuščaj

V obdobju po prihodu zdravila na trg so poročali o primerih izpuščaja (vključno z multiformnim eritemom in s primerom toksične epidermalne nekrolize [TEN]), zaradi katere je bila potrebna hospitalizacija.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ob sumu na preveliko odmerjanje je treba bolnika spremljati glede morebitnih znakov ali simptomov neželenih reakcij ali učinkov ter takoj začeti z ustreznimi standarnimi ukrepi. Nadaljnje zdravljenje mora potekati, kot je klinično indicirano. Ni pričakovati, da bi hemodializa pospešila izločanje momelotiniba.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe, zaviralci protein kinaz. Oznaka ATC: L01EJ04

Mehanizem delovanja

Momelotinib in njegov glavni presnovek v obtoku pri ljudeh (M21) sta zaviralca divjega tipa Janus kinaze 1 in 2 (JAK1/JAK2) in mutanta JAK2^{V617F}, ki prispevata k signalizaciji številnih citokinov in rastnih faktorjev, ki so pomembni za hematopoezo in imunsko delovanje. JAK1 in JAK2 rekrutirata in aktivirata proteine STAT (pretvornik signala in aktivator transkripcije), ki nadzirajo transkripcijo genov, kar vpliva na vnetje, hematopoezo in imunsko regulacijo. Mielofibroza je mieloproliferativna novotvorba, povezana s konstitutivno aktivacijo in disregulacijo signalizacije JAK, kar prispeva k večjemu vnetju in hiperaktivaciji receptorja aktivina A tipa 1 (ACVR1), znanega tudi kot kinaza 2, ki je podobna receptorju aktivina (ALK-2). Poleg tega sta momelotinib in M21 neposredna zaviralca ACVR1, ki nadalje uravnava izražanje jetrnega hepcidina, kar vodi v povečano razpoložljivost železa ter tvorbo rdečih krvnih celic. Momelotinib in M21 potencialno zavirata dodatne kinaze, kot so druge snovi iz družine JAK, zaviralec κ B kinaze (IKK), z receptorjem interleukina-1 povezane kinaze 1 (IRAK1) in druge.

Farmakodinamični učinki

Momelotinib zavira s citokini inducirano fosforilacijo STAT3 v celotnem volumnu krvi bolnika z mielofibrozo in zavira hepcidin. Največje zavrte fosforilacije STAT3 se je pojavilo 2 uri po odmerjanju momelotiniba in je vztrajalo vsaj 6 ur. V obdobju 24-tedenske študije so opazili akutno in trajno zmanjšanje hepcidina v obtoku, povezano z zvišano ravno železa in hemoglobina, po dajanju momelotiniba bolnikom z mielofibrozo.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost momelotiniba pri zdravljenju bolnikov z mielofibrozo je bila ocenjena v dveh randomiziranih preskušanjih 3. faze, MOMENTUM in SIMPLIFY-1.

Bolniki z mielofibrozo, ki so bili zdravljeni z ruksolitinibom

MOMENTUM je bila dvojno slepa, 2:1 randomizirana, aktivno kontrolirana študija 3. faze pri 195 simptomatskih in anemičnih bolnikih z mielofibrozo, ki so pred tem prejeli zaviralec JAK. Vsi bolniki so prejeli ruksolitinib in 4,6 % bolnikov je prejelo tudi fedratinib; predhodno zdravljenje z zaviralcem JAK je trajalo ≥ 90 dni ali ≥ 28 dni, če je bilo zdravljenje prekinjeno zaradi potrebe po transfuziji rdečih krvnih celic ali zaradi trombocitopenije 3. ali 4. stopnje, anemije ali hematoma. Bolniki so bili zdravljeni z zdravilom Omjara 200 mg enkrat dnevno ali danazolom 300 mg dvakrat dnevno 24 tednov, čemur je sledilo odprto zdravljenje z zdravilom Omjara. Dva primarna opazovana dogodka sta bila odstotek bolnikov z zmanjšanjem skupne ocene simptomov (TSS – total symptom score) za 50 % ali več od izhodišča do 24. tedna (izmerjeno z obrazcem za oceno simptomov mielofibroze [MFSAF - Myelofibrosis Symptom Assessment Form] v4.0) in odstotek bolnikov, ki so bili neodvisni od transfuzije (TI – transfusion independent) v 24. tednu (definirano kot brez transfuzij in vse vrednosti hemoglobina ≥ 8 g/dl v 12 tednih pred 24. tednom). Ključni sekundarni opazovani dogodek je bil odstotek preiskovancev z ≥ 35 % zmanjšanjem volumna vranice od izhodišča v 24. tednu.

Po vključitvenih kriterijih so bili bolniki simptomatski z MFSAF TSS ≥ 10 točk ob presejanju (srednji MFSAF TSS 27 v izhodišču) in anemični z vrednostmi hemoglobina (Hgb) < 10 g/dl. Dnevni dnevnik MFSAF je zajemal glavne simptome mielofibroze: nočno znojenje, abdominalno neugodje, bolečino pod levim rebrom, utrujenost, zgodnjo sitost, pruritus in bolečino v kosteh. Inaktivnost je bila izključena iz izračuna TSS. Vsak od simptomov MFSAF v4.0 je bil izmerjen z lestvico od 0 (brez) do 10 (najhujše predstavljivo). Primerni bolniki so morali imeti tudi povečano vranico ob izhodišču in minimalno število trombocitov ob izhodišču $25 \times 10^9/l$.

Bolniki so pred tem prejeli zdravljenje z zaviralcem JAK s povprečnim trajanjem 99 tednov. Mediana starosti je bila 71 let (razpon od 38 do 86 let); 79 % bolnikov je bilo starih 65 let ali več, 31 % bolnikov je bilo starih 75 let ali več in 63 % je bilo moških. Štiriinšestdeset odstotkov (64 %)

bolnikov je imelo primarno mielofibrozo, 19 % jih je imelo mielofibrozo po pravi policitemiji, 17 % pa mielofibrozo po esencialni trombocitemiji. Pet odstotkov (5 %) bolnikov je imelo bolezen s srednjim-1 tveganjem, 57 % s srednjim-2 tveganjem in 35 % z visokim tveganjem, določeno po DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System). Šestnajst odstotkov (16 %) bolnikov je imelo hudo trombocitopenijo (definirano kot število trombocitov manj kot $50 \times 10^9/l$).

Oseminštirideset odstotkov (48 %) bolnikov je imelo hudo anemijo (definirano kot vrednosti Hgb ob izhodišču $< 8 \text{ g/dl}$). V 8 tednih pred vključitvijo je 79 % bolnikov imelo transfuzijo rdečih krvnih celic. Ob izhodišču je bilo 13 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Omjjara, in 15 % bolnikov, zdravljenih z danazolom, neodvisnih od transfuzije (brez transfuzij in vse vrednosti hemoglobina $\geq 8 \text{ g/dl}$ v 12 tednih pred odmerjanjem). Srednja vrednost Hgb ob izhodišču je bila $8,0 \text{ g/dl}$ (razpon od $3,8 \text{ g/dl}$ do $10,7 \text{ g/dl}$), srednje število trombocitov pa je bilo $96 \times 10^9/l$ (razpon od $24 \times 10^9/l$ do $733 \times 10^9/l$). Izhodiščna srednja otipljiva dolžina vranice je bila $11,0 \text{ cm}$ pod levim robom reber; srednji volumen vranice (izmerjen s slikanjem z magnetno resonanco [MRI - magnetic resonance imaging] ali računalniško tomografijo [CT – computer tomography]) je bil 2105 cm^3 (razpon od 609 do 9717 cm^3).

V 24. tednu je pomembno večji odstotek bolnikov, zdravljenih z zdravilom Omjjara, dosegel zmanjšanje TSS za 50 % ali več od izhodišča (superiornost, eden izmed primarnih opazovanih dogodkov) in zmanjšanje volumna vranice za 35 % ali več od izhodišča (superiornost, eden izmed sekundarnih opazovanih dogodkov) (preglednica 3).

Preglednica 3: Odstotek bolnikov, ki so dosegli zmanjšanje simptomov in zmanjšanje volumna vranice v 24. tednu (MOMENTUM)

	Omjjara n = 130	danazol n = 65
Bolniki z zmanjšanjem TSS za 50 % ali več, n (%)	32 (25 %)	6 (9 %)
Razlika v zdravljenju ^a (95 % IZ) p-vrednost (superiornost)	16 % (6, 26) 0,0095	
Bolniki z zmanjšanjem volumna vranice za 35 % ali več, n(%)	29 (22 %)	2 (3 %)
Razlika v zdravljenju ^a (95 % IZ) p-vrednost (superiornost)	18 % (10, 27) 0,0011	

TSS = skupna ocena simptomov; IZ = interval zaupanja.

^a Superiornost na osnovi stratificiranega testa Cochran-Mantel-Haenszel.

Številčno večji odstotek bolnikov, zdravljenih z zdravilom Omjjara (30 %; 39/130) je dosegel neodvisnost od transfuzije (definirano kot brez transfuzij in vse vrednosti Hgb $\geq 8 \text{ g/dl}$ v 12 tednih pred 24. tednom) v primerjavi z 20 % (13/65) za danazol v 24. tednu.

Bolniki z mielofibrozo, ki še niso bili zdravljeni z zaviralci JAK

SIMPLIFY-1 je bila dvojno slepa, randomizirana, aktivno kontrolirana študija pri 432 bolnikih z mielofibrozo, ki prej še niso prejeli zaviralcev JAK. Post-hoc analize so bile izvedene v podskupini 181 bolnikov z zmerno do hudo anemijo (Hgb $< 10 \text{ g/dl}$). Izhodiščne lastnosti in rezultati učinkovitosti so predstavljeni za to podskupino.

V celotni populaciji je bil primarni opazovani dogodek učinkovitosti odstotek bolnikov z odzivom volumna vranice (zmanjšanje za 35 % ali več) v 24. tednu. Sekundarni opazovani dogodek je vključeval stopnjo odziva TSS, izmerjeno po modificiranem obrazcu za oceno simptomov mieloproliferativne novotvorbe (MPN-SAF - Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form) v 24. tednu (definirano kot odstotek bolnikov z zmanjšanjem TSS za 50 % ali več od izhodišča do 24. tedna) in neodvisnost od transfuzije v 24. tednu (definirano kot brez transfuzij in vse vrednosti Hgb $\geq 8 \text{ g/dl}$ v 12 tednih pred 24. tednom).

Po vključitvenem kriteriju je bil TSS odziv bolnika izmerjen z modificiranim MPN-SAF v2.0 dnevnikom (srednji MPN-SAF TSS 19 ob izhodišču). Neaktivnost je bila izključena iz izračuna TSS. Vključeni bolniki so morali imeti tudi povečano vranico ob izhodišču in minimalno število trombocitov $50 \times 10^9/l$ ob izhodišču.

V podskupini z anemijo je bila mediana starost 68 let (razpon od 25 do 86 let), s 67 % bolnikov, starejših od 65 let, 19 % je bilo starih 75 let ali več in 59 % je bilo moških. Triinšestdeset odstotkov (63 %) bolnikov je imelo primarno mielofibrozo, 13 % jih je imelo mielofibrozo po pravi policitemiji, 24 % pa mielofibrozo po esencialni trombocitemiji. Štirje odstotki (4 %) bolnikov je imelo bolezen s srednjim-1 tveganjem, 25 % s srednjim-2 tveganjem, 71 % pa z visokim tveganjem, določeno z IPSS (International Prognostic Scoring System). V tej študiji je 42 % bolnikov imelo zmerno do hudo anemijo (definirano kot izhodiščne vrednosti Hgb < 10 g/dl). V 8 tednih pred vključitvijo je imelo 55 % bolnikov transfuzije rdečih krvnih celic. Ob izhodišču je bilo 29 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Omjjara, in 44 % bolnikov, zdravljenih z ruksolitinitibom, neodvisnih od transfuzije (brez transfuzij in vse vrednosti hemoglobina ≥ 8 g/dl v 12 tednih pred odmerjanjem). Srednja vrednost Hgb je bila 8,8 g/dl (razpon od 6 g/dl do 10 g/dl), srednje število trombocitov pa je bilo $193 \times 10^9/l$ ob izhodišču (razpon od $54 \times 10^9/l$ do $2865 \times 10^9/l$). Srednja otipljiva dolžina vranice ob izhodišču je bila 12,0 cm pod levim robom reber; srednji volumen vranice (izmerjen z MRI ali CT) je bil 1843 cm^3 (razpon od 352 do 9022 cm^3). Izhodiščne lastnosti celotne populacije so bile podobne kot pri podskupini z anemijo, z izjemo resnosti anemije in potreb po transfuziji.

Bolniki so bili zdravljeni z zdravilom Omjjara 200 mg dnevno ali s prilagojenim odmerkom ruksolitinitiba dvakrat dnevno 24 tednov, čemur je sledilo odprto zdravljenje z zdravilom Omjjara, brez postopnega zmanjševanja odmerka ruksolitinitiba. Učinkovitost zdravila Omjjara v študiji SIMPLIFY-1 je temeljila na post-hoc analizi odziva volumna vranice (zmanjšanje za 35 % ali več) v podskupini bolnikov z anemijo (vrednosti Hgb < 10 g/dl (preglednica 4). V tej podskupini je številčno manjši odstotek bolnikov, zdravljenih z zdravilom Omjjara (25 %), dosegel zmanjšanje skupne ocene simptomov za 50 % ali več v 24. tednu v primerjavi z ruksolitinitibom (36 %).

Preglednica 4: Odstotek bolnikov, ki so dosegli zmanjšanje volumna vranice v 24. tednu v podskupini z anemijo (SIMPLIFY-1)

	Omjjara n = 86	Ruksolitinitib n = 95
Bolniki z zmanjšanjem volumna vranice za 35 % ali več, n (%) (95% IZ)	27 (31 %) (22, 42)	31 (33 %) (23, 43)

V celotni populaciji je bil odstotek bolnikov, ki so v 24. tednu dosegli 35 % ali večje zmanjšanje volumna vranice od izhodišča (ne-inferiornost, primarni opazovani dogodek), 27 % za zdravilo Omjjara in 29 % za ruksolitinitib (razlika v zdravljenju 9 %; 95 % IZ: 2, 16; p-vrednost = 0,014).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Omjjara za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje mielofibroze (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Momelotinib se hitro absorbira po peroralni uporabi, z največjo koncentracijo v plazmi ($C_{\max}$) doseženo v 3 urah po odmerku, s povečano izpostavljenostjo v plazmi manj kot sorazmerno od odmerka, zlasti pri odmerkih nad 300 mg. V klinični študiji je pri odmerku 200 mg enkrat dnevno v stanju ravnovesja srednja $C_{\max}$ momelotiniba (% CV) 479 ng/ml (61 %), AUC_{τ} pa 3288 ng×h/ml (60 %) pri bolnikih z mielofibrozo.

Pri zdravih prostovoljcih je bila po obrokih z nizko vsebnostjo maščob $C_{\max}$ momelotiniba za 38 % večja, AUC pa za 16 % večja, po obrokih z visoko vsebnostjo maščob pa je bila $C_{\max}$ za 28 % večja, AUC pa za 28 % večja, v primerjavi s tistimi, ki so zdravilo jemali na tešče. Te spremembe v izpostavljenosti niso bile klinično pomembne.

Porazdelitev

Vezava momelotiniba na plazemske proteine je pri ljudeh približno 91 %. Na osnovi populacijske farmakokinetike je bil srednji navidezni volumen porazdelitve momelotiniba v stanju ravnovesja 984 l pri bolnikih z mielofibrozo, ki so prejeli 200 mg momelotiniba enkrat dnevno, kar nakazuje obsežno porazdelitev v tkivih.

Biotransformacija

Na osnovi ocene *in vitro* se momelotinib večinoma presnavlja z več encimi CYP, ki prispevajo k presnovi momelotiniba po naslednjem vrstnem redu: CYP3A4 (36 %), CYP2C8 (19 %), CYP2C19 (19 %), CYP2C9 (17 %), in CYP1A2 (9 %). M21 je aktiven humani presnovek, ki ima približno 40 % farmakološke aktivnosti starševske učinkovine in njegov nastanek vključuje biotransformacijo s CYP encimi, ki ji sledi presnova z aldehidno oksidazo. Povprečno razmerje med M21 in momelotinibom za AUC je bilo od 1,4 do 2,1.

Izločanje

Po peroralnem odmerku 200 mg momelotiniba je bil srednji končni razpolovni čas ($t_{1/2}$) momelotiniba približno 4 do 8 ur; razpolovni čas M21 je bil podoben. Na osnovi klinične študije je bil navidezni skupni očistek (CL/F) momelotiniba 103 l/h pri bolnikih z mielofibrozo.

Momelotinib se večinoma presnovi in se nato izloči z blatom. Po enkratnem peroralnem odmerku s [^{14}C]-označenega momelotiniba pri zdravih moških preiskovancih se je 69 % radioaktivnosti izločilo z blatom (13 % odmerka v obliki nespremenjenega momelotiniba), 28 % pa v urinu (< 1 % odmerka v obliki nespremenjenega momelotiniba).

In vitro ocena zdravila glede možnosti za medsebojno delovanje (glejte tudi poglavje 4.5)

Vpliv momelotiniba na druga zdravila

Vpliv momelotiniba na UDP-glukuronoziltransferazo (UGT)

Momelotinib je zaviralec UGT1A1 in UGT1A9 v klinično pomembnih koncentracijah, vendar klinični pomen ni znan. Momelotinib in njegov glavni presnovek v obtoku nista zaviralca drugih izooblik (UGT1A3/4/6 in 2B7) v klinično pomembnih koncentracijah.

Vpliv momelotiniba na encime CYP450

V klinično pomembnih koncentracijah niti momelotinib, niti glavni presnovek v obtoku, M21, ne predstavljata tveganja za zaviranje CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 in CYP2D6.

Vpliv momelotiniba na prenašalce zdravil

Podatki *in vitro* kažejo, da momelotinib zavira OCT1, aktivni presnovek, M21, pa zavira MATE1 v klinično pomembnih koncentracijah. Niti momelotinib, niti M21, nista bila ocenjena glede zaviranja MATE2-K.

Podatki *in vitro* kažejo, da niti momelotinib, niti njegov glavni presnovek, M21, ne zavirata naslednjih prenašalcev v klinično pomembnih koncentracijah: prenašalcev organskih anionov 1 in 3 (OAT1, OAT3) in OCT2.

Vpliv momelotiniba na hormonske kontraceptive

Večkratni odmerki momelotiniba niso imeli vpliva na izpostavljenost midazolamu, občutljivemu substratu za CYP3A4. Vendar pa tveganja za indukcijo drugih encimov, reguliranih z receptorjem za pregnan X (PXR), razen CYP3A4 ni mogoče popolnoma izključiti in učinkovitost sočasno uporabljenih sistemsko delujočih hormonskih kontraceptivov je lahko zmanjšana (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Posebne populacije

Starost, telesna masa, spol in rasa

Spol in rasa (belci proti Azijcem) nimata klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko momelotiniba na osnovi podatkov o izpostavljenosti (AUC) pri zdravih osebah. Raziskovalni rezultati analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih niso pokazali vpliva starosti, telesne mase ali spola na farmakokinetiko momelotiniba.

Okvara jeter

AUC momelotiniba se je povečala za 8 % pri preiskovancih z zmerno (razred B po Child-Pugh-u) okvaro jeter in za 97 % pri preiskovancih s hudo (razred C po Child-Pugh-u) okvaro jeter, v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem jeter (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kancerogeneza/mutogeneza

Momelotinib ni bil kancerogen pri miših in podganah pri izpostavljenostih do 12-kratnika in 17-kratnika ravni klinične izpostavljenosti pri 200 mg enkrat dnevno na osnovi kombinacije AUC momelotiniba in aktivnega glavnega presnovka pri človeku, M21 (minimalno nastaja pri miših, podganah in kuncih).

Momelotinib ni bil mutagen ali genotoksičen glede na rezultate serij *in vitro* in *in vivo* testov za genske mutacije in kromosomske nepravilnosti.

Škodljivi vplivi na razmnoževanje

Plodnost

V študijah plodnosti so dajali momelotinib peroralno samcem in samicam podgan.

Pri samcih je momelotinib zmanjšal koncentracijo semenske tekočine in motiliteto ter zmanjšal maso testisov in seminalnih veziklov pri odmerkih 25 mg/kg/dan in več (13-kratna izpostavljenost kot pri priporočenem odmerku 200 mg dnevno na osnovi kombinacije AUC momelotiniba in M21), kar je povzročilo zmanjšano plodnost pri 68 mg/kg/dan.

Opazovanja pri samicah so vključevala zmanjšano delovanje jajčnikov pri 68 mg/kg/dan in zmanjšano število brejosti, povečano izgubo pred- in po-implantaciji, s popolno izgubo mladičev pri večini živali pri 25 in 68 mg/kg/dan. Izpostavljenosti na ravni brez neželenih učinkov pri samcih in samicah podgan pri 5 mg/kg/dan so bile približno 3-krat večje kot pri priporočenem odmerku 200 mg dnevno (na osnovi kombinacije AUC momelotiniba in M21).

Nosečnost

V študijah škodljivih vplivov na razmnoževanje na živalih je peroralno dajanje momelotiniba brejim podganam v obdobju organogeneze povzročilo toksičnost za mater pri odmerku 12 mg/kg/dan in je bilo povezano z smrtjo zarodka, visceralno malformacijo in zmanjšano telesno maso ploda; skeletne spremembe so bile opažene pri odmerkih 6 in 12 mg/kg/dan (približno 3,5-kratnik priporočenega odmerka 200 mg na dan na osnovi kombinacije AUC momelotiniba in M21). Učinkov na razvoj pri 2 mg/kg/dan pri izpostavljenosti, ekvivalentni priporočenemu odmerku 200 mg (na osnovi kombinacije AUC momelotiniba in M21) niso opazili.

Pri brejih kuncih je peroralno dajanje momelotiniba v obdobju organogeneze povzročilo hudo toksičnost za mater in znake toksičnosti za zarodek/plod (zmanjšana telesna masa, zapoznena osifikacija kosti in splav) pri 60 mg/kg/dan pri manjši izpostavljenosti, kot bi bila izpostavljenost, ekvivalentna priporočenemu odmerku 200 mg (na osnovi kombinacije AUC momelotiniba in M21).

V peroralni študiji pred- in postnatalnega razvoja so podgane prejemale peroralni momelotinib od gestacije do konca laktacije. Znake toksičnosti za mater, smrtnost za zarodek in zmanjšano telesno maso ob skotitvi so opazili pri odmerkih 6 in 12 mg/kg/dan. Preživetje mladičev je bilo pomembno zmanjšano pri odmerku 12 mg/kg/dan od skotitve do 4. dne laktacije pri izpostavljenostih, podobnih ali manjših kot bi bila izpostavljenost pri priporočenem odmerku (na osnovi kombinacije AUC momelotiniba in M21) in se je zato smatralo kot neposredni učinek momelotiniba zaradi izpostavljenosti preko mleka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
laktoza monohidrat
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
magnezijev stearat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
propilgalat

Obloga tablet

polivinilalkohol
makrogoli
titanov dioksid (E171)
smukec
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni plastenki za zagotovitev zaščite pred vlago. Ne odstranjajte sušilnega sredstva. Ne zaužijte sušilnega sredstva. Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla vsebuje eno belo plastenko iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno polipropilensko zaporko in z aluminijem prevlečeno indukcijsko varjeno tesnilo. Plastenska vsebuje 30 filmsko obloženih tablet, sušilno sredstvo silikagel in poliesterski ovoj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25. januar 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA 100 mg filmsko obložene tablete****1. IME ZDRAVILA**

Omjjara 100 mg filmsko obložene tablete
mometinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje mometinib dihidroklorid monohidrat v količini, ki ustreza 100 mg mometiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat. Glejte navodilo za uporabo za dodatne informacije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni plastenki za zagotovitev zaščite pred vlago. Ne odstranjujte sušilnega sredstva. Ne zaužijte sušilnega sredstva.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/23/1782/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Omjjara 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA ZA PLASTENKO 100 mg filmsko obložene tablete****1. IME ZDRAVILA**

Omjjara 100 mg filmsko obložene tablete
mometinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje mometinib dihidroklorid monohidrat v količini, ki ustreza 100 mg mometiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat. Glejte navodilo za uporabo za dodatne informacije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni plastenki za zagotovitev zaščite pred vlago. Ne odstranjujte sušilnega sredstva. Ne zaužijte sušilnega sredstva.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/23/1782/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA 150 mg filmsko obložene tablete****1. IME ZDRAVILA**

Omjjara 150 mg filmsko obložene tablete
mometinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje mometinib dihidroklorid monohidrat v količini, ki ustreza 150 mg mometiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat. Glejte navodilo za uporabo za dodatne informacije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni plastenki za zagotovitev zaščite pred vlago. Ne odstranjujte sušilnega sredstva. Ne zaužijte sušilnega sredstva.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/23/1782/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Omjjara 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA ZA PLASTENKO 150 mg filmsko obložene tablete****1. IME ZDRAVILA**

Omjjara 150 mg filmsko obložene tablete
mometinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje mometinib dihidroklorid monohidrat v količini, ki ustreza 150 mg mometiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat. Glejte navodilo za uporabo za dodatne informacije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni plastenki za zagotovitev zaščite pred vlago. Ne odstranjujte sušilnega sredstva. Ne zaužijte sušilnega sredstva.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/23/1782/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA 200 mg filmsko obložene tablete****1. IME ZDRAVILA**

Omjjara 200 mg filmsko obložene tablete
mometinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje mometinib dihidroklorid monohidrat v količini, ki ustreza 200 mg mometiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat. Glejte navodilo za uporabo za dodatne informacije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni plastenki za zagotovitev zaščite pred vlago. Ne odstranjujte sušilnega sredstva. Ne zaužijte sušilnega sredstva.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/23/1782/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Omjjara 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA ZA PLASTENKO 200 mg filmsko obložene tablete****1. IME ZDRAVILA**

Omjjara 200 mg filmsko obložene tablete
mometinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje mometinib dihidroklorid monohidrat v količini, ki ustreza 200 mg mometiniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo monohidrat. Glejte navodilo za uporabo za dodatne informacije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni plastenki za zagotovitev zaščite pred vlago. Ne odstranjajte sušilnega sredstva. Ne zaužijte sušilnega sredstva.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/23/1782/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Omjjara 100 mg filmsko obložene tablete Omjjara 150 mg filmsko obložene tablete Omjjara 200 mg filmsko obložene tablete mometinib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Omjjara in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Omjjara
3. Kako jemati zdravilo Omjjara
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Omjjara
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Omjjara in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Omjjara vsebuje učinkovino momelotinib. Momelotinib je vrsta zdravila, ki je poznano kot *zaviralec protein kinaze*.

Zdravilo Omjjara se uporablja za zdravljenje povečane vranice ali drugih simptomov, povezanih z boleznijo, pri odraslih bolnikih z mielofibrozo, redko obliko krvnega raka, in zmerne do hude anemije.

Pri mielofibrozi se kostni mozeg nadomesti z brazgotinskim tkivom in se deli na:

- primarno mielofibrozo, ki se razvije pri ljudeh, ki pred tem niso imeli težav s kostnim mozgom, ali;
- sekundarno mielofibrozo, ki se razvije pri ljudeh, ki imajo druge vrste krvnega raka, kar povzroča, da njihovo telo proizvaja preveč rdečih krvnih celic (mielofibroza po pravi policitemiji) ali krvnih ploščic (trombocitov), ki pomagajo pri strjevanju krvi (mielofibroza po esencialni trombocitemiji).

Kako deluje zdravilo Omjjara

Povečana vranica je ena izmed značilnosti mielofibroze. Mielofibroza je bolezen kostnega mozga, pri kateri se mozeg nadomesti z brazgotinskim tkivom. Nenormalni kostni mozeg ne more več proizvajati dovolj normalnih krvnih celic in posledično se vranica znatno poveča. Zdravilo Omjjara prepreči delovanje določenih beljakovin, ki se imenujejo Janus kinaze (JAK1, JAK2), in receptorja aktivina A, tipa 1 (ACVR1), kar preprečuje prekomerni nastanek citokinov ter zmanjšuje vnetje. S tem zdravilo Omjjara olajša povečano vranico, anemijo in simptome, kot so povišana telesna temperatura, nočno potenje, bolečina v kosteh in izguba telesne mase, ki jih povzroča mielofibroza.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Omjjara

Ne vzemite zdravila Omjjara

- če ste alergični na momelotinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če niste prepričani, ali se to nanaša na vas, **ne vzemite zdravila Omjjara**, dokler se ne pogovorite z zdravnikom.
- če ste noseči ali dojite.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Posvetujte se z zdravnikom

Pred začetkom jemanja zdravila Omjjara ali med zdravljenjem se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če imate **okužbo** ali imate pogoste okužbe – znaki okužbe lahko vključujejo povišano telesno temperaturo, mrzlico, kašelj, težave z dihanjem, drisko, bruhanje, bolečino ali pekoč občutek ob uriniranju,
- če ste imeli **hepatitis B** dolgo časa (kronično), saj lahko hepatitis B postane spet aktiven,
- če imate neobičajne **krvavitve** ali **modrice** pod kožo, daljše krvavenje kot običajno po odvzemu krvi, ali krvavitve dlesni – to so lahko znaki nizke ravni trombocitov v krvi (snovi, ki pomagajo pri strjevanju krvi), kar se imenuje trombocitopenija,
- če imate kakršne koli **težave z jetri**. Zdravnik vam bo morda moral predpisati manjši odmerek zdravila Omjjara.

Pri drugem podobnem zdravilu, ki se uporablja za zdravljenje revmatoidnega artritisa, so opazili naslednje: težave s srcem, krvne strdke in raka. Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom pred ali med zdravljenjem:

- če ste starejši od 65 let. Bolniki, stari 65 let ali več, imajo lahko večje tveganje za težave s srcem, vključno s srčnim napadom in nekaterimi vrstami raka,
- če imate ali ste imeli težave s srcem,
- če imate ali ste imeli raka,
- če ste kadilec ali ste kadili v preteklosti,
- če ste pred tem že imeli krvne strdke v venah nog (globoka venska tromboza) ali pljučih (pljučna embolija) ali če imate povečano tveganje zanje, npr. če:
 - ste imeli pred kratkim večjo operacijo,
 - uporabljate hormonske kontraceptive/hormonsko nadomestno zdravljenje,
 - imate vi ali vaš bližnji sorodnik diagnozo motnje strjevanja krvi.

Takoj povejte zdravniku, če se vam pojavi:

- nenadna zasoplost ali težko dihanje,
- bolečina v prsnem košu ali bolečina v zgornjem delu hrbta,
- otekanje nog ali rok,
- bolečina ali občutljivost v nogah,
- rdečina ali sprememba barve nog ali rok.

To so lahko znaki krvnih strdkov v venah.

- če opazite kakršne nove izrastke na koži ali spremembe obstoječih izrastkov. Zdravnik vam lahko priporoči, da imate redne preglede kože med jemanjem zdravila Omjjara.

Zdravnik se bo z vami pogovoril o tem, ali je zdravilo Omjjara primerno za vas.

Krvni testi

Pred in med zdravljenjem bo zdravnik izvajal krvne preiskave, da preveri število krvnih celic v vaši krvi (rdečih krvnih celic, belih krvnih celic in trombocitov) in delovanje vaših jeter. Zdravnik vam lahko prilagodi odmerek ali prekine zdravljenje na osnovi rezultatov krvnih testov.

Otroci in mladostniki

Zdravila Omjjara se ne sme dajati otrokom do 18. leta starosti, ker zdravilo pri tej starostni skupini ni bilo preučeno.

Druga zdravila in zdravilo Omjjara

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje zdravila rastlinskega izvora in zdravila brez recepta. Zdravilo Omjjara namreč lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil. Tudi nekatera druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Omjjara.

Posebno pomembno je, da omenite vsa zdravila, ki vsebujejo katero koli od naslednjih učinkovin, saj bo moral zdravnik morda prilagoditi odmerek zdravila Omjjara ali drugega zdravila.

Naslednje lahko poveča tveganje za neželene učinke zdravila Omjjara:

- ciklosporin (uporablja se za preprečevanje zavrnitve presadka)

Naslednja lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila Omjjara:

- karbamazepin (uporablja se za zdravljenje epilepsije in za nadzor krčev ali epileptičnih napadov)
- fenobarbital (uporablja se za zdravljenje epilepsije in za nadzor krčev ali epileptičnih napadov)
- fenitoin (uporablja se za zdravljenje epilepsije in za nadzor krčev ali epileptičnih napadov)
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*), zdravilo rastlinskega izvora.

Zdravilo Omjjara lahko vpliva na druga zdravila:

- rosuvastatin (statin, ki se uporablja za zniževanje holesterola)
- sulfasalazin (uporablja se za zdravljenje revmatoidnega artritis)
- metformin (uporablja se za zniževanje ravni sladkorja v krvi)
- teofilin (uporablja se za zdravljenje težav z dihanjem)
- tizanadin (uporablja se za zdravljenje mišičnih krčev)
- ciklofosfamid (uporablja se za zdravljenje raka).

Nosečnost, dojenje in plodnost

Zdravila Omjjara se ne sme uporabljati med nosečnostjo. Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, ne vzemite tega zdravila, saj bi lahko škodovalo otroku. Posvetujte se z zdravnikom.

Če ste ženska v rodni dobi, morate med jemanjem zdravila Omjjara uporabljati učinkovito **kontracepcijo** in s tem nadaljevati še **vsaj 1 teden** po zadnjem odmerku. Trenutno ni znano, ali bi zdravilo Omjjara lahko zmanjšalo učinkovitost hormonskih kontraceptivov, zato se priporoča, da dodatno uporabljate pregradno metodo med zdravljenjem in **še vsaj 1 teden po tem**, ko ste vzeli zadnji odmerek zdravila Omjjara. Zdravnik vam bo lahko naročil, da pred začetkom zdravljenja opravite test nosečnosti, da se prepriča, da niste noseči.

Če med jemanjem zdravila Omjjara zanosite, **se takoj posvetujte z zdravnikom.**

Zdravila Omjjara se ne sme uporabljati med dojenjem. Ni znano, ali zdravilo prehaja v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti.

Pred začetkom jemanja tega zdravila **povejte zdravniku**, če dojite.

Ni znano, ali zdravilo Omjjara vpliva na moško ali žensko plodnost pri ljudeh. Zdravilo Omjjara ima učinke na plodnost pri živalih. Če vi ali vaš partner načrtujeta zanositev, se pred ali med jemanjem tega zdravila posvetujte z zdravnikom .

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Omjjara ima lahko neželene učinke, ki vplivajo na vašo sposobnost vožnje. Če ste omotični ali imate zamegljen vid, ne vozite in ne upravljajte strojev, dokler ti neželeni učinki ne izginejo.

Zdravilo Omjjara vsebuje laktozo in natrij

Zdravilo Omjjara vsebuje laktozo (mlečni sladkor). Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Omjjara

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila vzeti

Priporočeni začetni odmerek zdravila Omjjara je 200 mg peroralno enkrat dnevno.

Zdravnik vam lahko priporoči manjši odmerek, če imate težave z jetri.

Če se vam medtem ko jemljete zdravilo Omjjara pojavijo določeni neželeni učinki (kot so nenormalne krvavitve ali modrice, driska ali občutek siljenja na bruhanje), vam lahko zdravnik priporoči manjši odmerek, prekine ali zaustavi zdravljenje (glejte poglavje 4).

Kako jemati zdravilo

Zdravilo Omjjara vzemite vsak dan ob istem času, z obrokom ali brez njega.

Kako dolgo jemati zdravilo

Nadaljujte z jemanjem zdravila Omjjara tako dolgo, kot vam naroči zdravnik. To je dolgotrajno zdravljenje.

Zdravnik bo redno spremljal vaše stanje, da se prepriča, da ima zdravilo želen učinek.

Če imate vprašanja o tem, kako dolgo boste morali jemati zdravilo Omjjara, se pogovorite z zdravnikom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Omjjara, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli več zdravila Omjjara, kot vam je predpisal zdravnik, se takoj **posvetujte z zdravnikom**.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Omjjara

Enostavno vzemite naslednji odmerek ob načrtovanem času naslednji dan. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeno tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo Omjjara

Ne prenehajte jemati zdravila Omjjara, razen če ste se tako dogovorili z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Posvetujte se z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če se vam pojavijo neželeni učinki, ki vas skrbijo.

Resni neželeni učinki

Nekateri neželeni učinki bi lahko bili resni. Poiščite zdravniško pomoč takoj, preden vzamete naslednji načrtovan odmerek, če se vam pojavijo naslednji resni neželeni učinki:

Zelo pogosti neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **več kot 1 od 10** bolnikov:

- okužbe – znaki ali simptomi lahko vključujejo povišano telesno temperaturo, mrzlico, kašelj, težave z dihanjem, drisko, bruhanje, bolečino ali pekoč občutek ob uriniranju
- nizko število trombocitov (*trombocitopenija*), kar lahko vodi do modric ali krvavitev za daljši čas kot običajno, če se ranite

Drugi neželeni učinki

Drugi možni neželeni učinki vključujejo naslednje, spodaj navedene:

Zelo pogosti neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **več kot 1 od 10** bolnikov:

- omotica,
- glavobol,
- kašelj,
- driska,
- občutek siljenja na bruhanje (*navzea*),
- bolečina v trebuhu (*abdominalna bolečina*),
- občutek šibkosti (*astenija*),
- utrujenost (izčrpanost).

Pogosti neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **največ 1 od 10** bolnikov:

- nizko število tipa belih krvnih celic (*nevtropenija*), ki lahko poveča vaše tveganje za okužbo,
- pomanjkanje vitamina B1 (*tiamin*), ki lahko povzroči izgubo apetita, pomanjkanje energije, razdražljivost,
- odrevenelost, mravljinčenje ali šibkost v rokah, dlaneh, nogah ali stopalih (*periferna nevropatija*),
- nenormalen občutek mravljinčenja (*parestezija*),
- omedlevica (*sinkopa*),
- občutek vrtenja (*vrtočlavica*),
- zamegljen vid,
- nenadna rdečica obraza, vratu ali zgornjega dela prsnega koša (*zardevanje*),
- lokalizirana krvavitev pod kožo (*hematom*),
- nizek krvni tlak, ki lahko povzroči omotico ob vstajanju (*hipotenzija*),
- zaprtje,
- bruhanje,
- izpuščaji (pordelost, oteklina ali bolečina na koži),
- bolečina v sklepih (*artralgija*),
- bolečina v okončinah, dlaneh ali stopalih,
- vročina (*pireksija*),
- spremembe rezultatov krvnih preiskav (*zvišana alanin aminotransferaza* in *zvišana aspartat aminotransferaza*). To so lahko znaki težav z jetri.

- modrice (*kontuzije*).

Drugi poročani neželeni učinki (pogostnost neznana)

- alergijske reakcije (*preobčutljivost*)

Povejte zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri, če kateri koli izmed teh neželenih učinkov postane **hud ali moteč** ali če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni naveden v tem navodilu za uporabo.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Omjjara

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki plastenke in na škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni plastenki za zagotovitev zaščite pred vlago. Ne odstranjujte sušilnega sredstva. Ne zaužijte sušilnega sredstva. To zdravilo ne potrebuje posebnih temperaturnih pogojev za shranjevanje.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Omjjara

Učinkovina je momelotinib.

- Ena 100 mg filmsko obložena tableta vsebuje momelotinib dihidroklorid monohidrat v količini, ki ustreza 100 mg momelotiniba.
- Ena 150 mg filmsko obložena tableta vsebuje momelotinib dihidroklorid monohidrat v količini, ki ustreza 150 mg momelotiniba.
- Ena 200 mg filmsko obložena tableta vsebuje momelotinib dihidroklorid monohidrat v količini, ki ustreza 200 mg momelotiniba.
- Druge sestavine zdravila so:
Jedro tablete: mikrokristalna celuloza, laktoza monohidrat, natrijev karboksimetilškrob (vrsta A), magnezijev stearat, brezvodni koloidni silicijev dioksid in propilgalat.
Obloga tablete: rjavo barvilo Opadry II, ki vsebuje polivinilalkohol, makrogole, titanov dioksid (E171), smukec, rumeni železov oksid (E172) in rdeči železov oksid (E172).

Glejte poglavje 2 Zdravilo Omjjara vsebuje laktozo in natrij.

Izgled zdravila Omjjara in vsebina pakiranja

Omjjara 100 mg filmsko obložene tablete so rjave, okrogle tablete, z vtisnjenim podčrtanim “M” na eni strani in “100” na drugi strani tablete.

Omjjara 150 mg filmsko obložene tablete so rjave tablete v obliki trikotnika, z vtisnjenim podčrtanim “M” na eni strani in “150” na drugi strani tablete.

Omjjara 200 mg filmsko obložene tablete so rjave tablete v obliki kapsule, z vtisnjenim podčrtanim “M” na eni strani in “200” na drugi strani tablete.

Zdravilo Omjjara filmsko obložene tablete je na voljo v beli plastenki s tesnilom in z za otroke varno zaporko. Plastenka vsebuje 30 tablet, sušilno sredstvo silikagel in poliesterski ovoj in je zapakirana v škatlo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

България

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

at.info@gsk.com

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 385 800787089

România

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Ireland

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

Slovenija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 421 800500589

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 371 80205045

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.