PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Omjjara 100 mg filmom obložene tablete
Omjjara 150 mg filmom obložene tablete
Omjjara 200 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Omjjara 100 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg momelotiniba u obliku momelotinibdiklorid hidrata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

50,8 mg laktoze hidrata po tableti.

Omjjara 150 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg momelotiniba u obliku momelotinibdiklorid hidrata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

76,1 mg laktoze hidrata po tableti.

Omjjara 200 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg momelotiniba u obliku momelotinibdiklorid hidrata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

101,5 mg laktoze hidrata po tableti.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Omjjara 100 mg filmom obložene tablete

Smeđe, okrugle tablete promjera približno 8,7 mm, s podcrtanim slovom „M“ utisnutim s jedne strane i brojem „100“ s druge strane.

Omjjara 150 mg filmom obložene tablete

Smeđe, trokutaste tablete dimenzija približno 10,5 x 10,9 mm, s podcrtanim slovom „M“ utisnutim s jedne strane i brojem „150“ s druge strane.

Omjjara 200 mg filmom obložene tablete

Smeđe tablete u obliku kapsule, dimenzija približno 7,3 x 15,4 mm, s podcrtanim slovom „M“ utisnutim s jedne strane i brojem „200“ s druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Omjjara je indicirana za liječenje splenomegalije ili simptoma povezanih s bolešću u odraslih bolesnika s umjerenom do teškom anemijom koji imaju primarnu mijelofibrozu, mijelofibrozu nakon policitemije vere ili mijelofibrozu nakon esencijalne trombocitemije te koji prethodno nisu primali inhibitore Janus kinaza (JAK) ili su prethodno bili liječeni ruksolitinibom.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje trebaju započeti i nadzirati liječnici koji imaju iskustva s primjenom protutumorskih lijekova.

Doziranje

Omjjara se ne smije primjenjivati u kombinaciji s drugim JAK inhibitorima.

Preporučena doza je 200 mg jedanput na dan.

Prije početka liječenja moraju se napraviti kompletna krvna slika i testovi jetrene funkcije, koji se zatim moraju ponavljati periodički tijekom liječenja i u skladu s kliničkom indikacijom (vidjeti dio 4.4).

Prilagodbe doze
U slučaju hematoloških i nehematoloških toksičnosti treba razmotriti prilagodbe doze (Tablica 1).

Tablica 1: Prilagodbe doze kod nuspojava

<table>
<tr><th colspan="3">Hematološke toksičnosti</th></tr>
<tr><th colspan="2">Trombocitopenija</th><th rowspan="2">Prilagodba doze[a]</th></tr>
<tr><th>Početni broj trombocita</th><th>Broj trombocita</th></tr>
<tr><td rowspan="2">≥ 100 × 10^9/l</td><td>20 × 10^9/l do < 50 × 10^9/l</td><td>Smanjiti dnevnu dozu za 50 mg u odnosu na posljednju primijenjenu dozu.</td></tr>
<tr><td>< 20 × 10^9/l</td><td>Privremeno prekinuti liječenje dok se broj trombocita ne oporavi na 50 × 10^9/l.
Nastaviti liječenje lijekom Omjjara u dnevnoj dozi 50 mg nižoj od posljednje primijenjene doze[b]</td></tr>
<tr><td>≥ 50 × 10^9/l do < 100 × 10^9/l</td><td>< 20 × 10^9/l</td><td>Privremeno prekinuti liječenje dok se broj trombocita ne oporavi na 50 × 10^9/l.
Nastaviti liječenje lijekom Omjjara u dnevnoj dozi 50 mg nižoj od posljednje primijenjene doze[b]</td></tr>
<tr><td>< 50 × 10^9/l</td><td>< 20 × 10^9/l</td><td>Privremeno prekinuti liječenje dok se broj trombocita ne oporavi na početnu vrijednost.
Nastaviti liječenje lijekom Omjjara u dnevnoj dozi 50 mg nižoj od posljednje primijenjene doze[b]</td></tr>
<tr><td colspan="2">Neutropenija</td><td>Prilagodba doze[a]</td></tr>
<tr><td colspan="2">ABN < 0,5 × 10^9/l</td><td>Privremeno prekinuti liječenje dok ABN ne dosegne ≥ 0,75 × 10^9/l.
Nastaviti liječenje lijekom Omjjara u dnevnoj dozi 50 mg nižoj od posljednje primijenjene doze[b]</td></tr>
<tr><th colspan="3">Nehematološke toksičnosti</th></tr>
<tr><td colspan="2">Hepatotoksičnost
(ako nema drugih očitih uzroka)</td><td>Prilagodba doze[a]</td></tr>
<tr><td colspan="2">ALT i/ili AST > 5 × GGN
(ili > 5 × iznad početne vrijednosti, ako početna vrijednost nije u granicama normale) i/ili ukupni bilirubin
> 2 × GGN (ili > 2 × iznad početne vrijednosti, ako početna vrijednost nije u granicama normale)</td><td>Privremeno prekinuti liječenje dok se AST i ALT ne oporave do ≤ 2 × GGN ili do početne vrijednosti, a ukupni bilirubin do ≤ 1,5 × GGN ili do početne vrijednosti.
Nastaviti liječenje lijekom Omjjara u dnevnoj dozi 50 mg nižoj od posljednje primijenjene doze[b]
U slučaju ponovnog porasta vrijednosti ALT-a ili AST-a > 5 × GGN, trajno obustaviti liječenje lijekom Omjjara.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Druge nehematološke toksičnosti</td><td>Prilagodba doze[a]</td></tr>
<tr><td colspan="2">≥ 3. stupnja[c]
Krvarenje ≥ 2. stupnja[c]</td><td>Privremeno prekinuti liječenje dok se toksičnost ne ublaži do ≤ 1. stupnja (ili do početne vrijednosti).
Nastaviti liječenje lijekom Omjjara u dnevnoj dozi 50 mg nižoj od posljednje primijenjene doze[b]</td></tr>
</table>

ABN = apsolutni broj neutrofila; ALT = alanin transaminaza; AST = aspartat transaminaza; GGN = gornja granica normale.

[a] Ponovno uvesti liječenje ili povećati dozu do početne doze u skladu s kliničkom indikacijom.

[b] Liječenje se može nastaviti dozom od 100 mg ako je prethodna doza iznosila 100 mg.

[c] Stupnjevi prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE).

Liječenje lijekom Omjjara potrebno je trajno obustaviti u bolesnika koji ne podnose dozu od 100 mg jedanput na dan.

Trajanje primjene
Liječenje se može nastaviti sve dok je prema procjeni nadležnog liječnika omjer koristi i rizika pozitivan za bolesnika.

Propuštena doza
Ako bolesnik propusti uzeti dozu lijeka Omjjara, sljedeću predviđenu dozu treba uzeti sutradan. Ne smije uzeti dvije doze istovremeno kako bi nadoknadio propuštenu dozu.

Posebne populacije

Starije osobe
Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika koji imaju 65 ili više godina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije
Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (> 15 ml/min).

Omjjara se nije ispitivala u bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti.

Oštećenje jetrene funkcije
Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 4.4). Preporučena početna doza lijeka Omjjara za bolesnike s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C) iznosi 150 mg jedanput na dan (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Omjjara u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Omjjara je namijenjena samo za peroralnu primjenu, a može se uzimati uz obrok ili bez njega (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Trudnoća i dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Infekcije

U bolesnika liječenih lijekom Omjjara javile su se infekcije, uključujući ozbiljne i smrtonosne bakterijske i virusne infekcije (među kojima je i COVID-19) (vidjeti dio 4.8). Omjjara se ne smije uvoditi bolesnicima s aktivnim infekcijama. Liječnici trebaju pažljivo nadzirati bolesnike liječene lijekom Omjjara zbog moguće pojave znakova i simptoma infekcije (uključujući, između ostaloga, vrućicu, kašalj, proljev, povraćanje, mučninu i bol pri mokrenju) te odmah uvesti odgovarajuće liječenje.

Reaktivacija hepatitisa B
U bolesnika s kroničnom infekcijom virusom hepatitisa B (HBV) koji se liječe JAK inhibitorima, uključujući lijek Omjjara, prijavljena su povećanja virusnog opterećenja HBV-om (titra HBV-DNA), koja mogu ali ne moraju biti praćena porastom vrijednosti alanin transaminaze (ALT) ili aspartat transaminaze (AST). Učinak lijeka Omjjara na virusnu replikaciju u bolesnika s kroničnom HBV

infekcijom nije poznat. Kroničnu HBV infekciju u bolesnika koji uzimaju lijek Omjjara treba liječiti i nadzirati u skladu s kliničkim smjernicama za HBV.

Trombocitopenija i neutropenija

U bolesnika liječenih lijekom Omjjara opažene su novonastala teška trombocitopenija i neutropenija (≥ 3. stupnja) (vidjeti dio 4.8). Potrebno je napraviti kompletnu krvnu sliku, uključujući broj trombocita, prije početka liječenja lijekom Omjjara, periodički tijekom liječenja te u skladu s kliničkom indikacijom. Možda će biti potrebno privremeno prekinuti primjenu ili smanjiti dozu lijeka (vidjeti dio 4.2).

Praćenje jetrene funkcije

Testove jetrene funkcije potrebno je provesti prije početka liječenja lijekom Omjjara, periodički tijekom liječenja i u skladu s kliničkom indikacijom. Posumnja li se na porast vrijednosti AST-a, ALT-a ili bilirubina povezan s liječenjem, možda će biti potrebno privremeno prekinuti liječenje ili smanjiti dozu lijeka (vidjeti dio 4.2).

Veliki kardiovaskularni štetni događaji (MACE)

U velikom, randomiziranom, aktivnim lijekom kontroliranom ispitivanju tofacitiniba (drugog JAK inhibitora), provedenom u bolesnika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 ili više godina koji su imali najmanje jedan dodatni kardiovaskularni faktor rizika, uz tofacitinib je u odnosu na inhibitore faktora tumorske nekroze (engl. *tumour necrosis factor*, TNF) opažena viša stopa velikih kardiovaskularnih štetnih događaja (engl. *major adverse cardiovascular events*, MACE), koji su se definirali kao smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda i moždani udar bez smrtnog ishoda.

Iako su u bolesnika liječenih lijekom Omjjara prijavljeni MACE događaji, uzročna povezanost nije ustanovljena. Prije uvođenja ili nastavka liječenja lijekom Omjjara potrebno je razmotriti koristi i rizike za pojedinog bolesnika, osobito u bolesnika u dobi od 65 ili više godina, onih koji su trenutni ili bivši dugogodišnji pušači te onih koji u anamnezi imaju aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest ili druge kardiovaskularne faktore rizika.

Tromboza

U velikom, randomiziranom, aktivnim lijekom kontroliranom ispitivanju tofacitiniba (drugog JAK inhibitora), provedenom u bolesnika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 ili više godina koji su imali najmanje jedan dodatni kardiovaskularni faktor rizika, uz tofacitinib je u odnosu na inhibitore TNF-a opažena o dozi ovisna viša stopa događaja venske tromboembolije (VTE), uključujući duboku vensku trombozu (DVT) i plućnu emboliju (PE).

U bolesnika liječenih lijekom Omjjara prijavljeni su slučajevi DVT-a i PE-a. Međutim, uzročna povezanost nije ustanovljena. Među bolesnicima s mijelofibrozom liječenima u kliničkim ispitivanjima lijeka Omjjara, stopa tromboembolijskih događaja bila je slična u bolesnika liječenih lijekom Omjjara i onih koji su primali kontrolne lijekove. Prije uvođenja ili nastavka liječenja lijekom Omjjara potrebno je razmotriti koristi i rizike za pojedinog bolesnika, osobito u bolesnika s kardiovaskularnim faktorima rizika (vidjeti i odlomak „Veliki kardiovaskularni štetni događaji (MACE)“ u dijelu 4.4).

Bolesnike sa simptomima tromboze potrebno je odmah ocijeniti i odgovarajuće liječiti.

Druge primarne zloćudne bolesti

U velikom, randomiziranom, aktivnim lijekom kontroliranom ispitivanju tofacitiniba (drugog JAK inhibitora), provedenom u bolesnika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 ili više godina koji

su imali najmanje jedan dodatni kardiovaskularni faktor rizika, uz tofacitinib je u odnosu na inhibitore TNF-a opažena viša stopa zloćudnih bolesti, osobito raka pluća, limfoma i nemelanomskog raka kože.

U bolesnika liječenih JAK inhibitorima, uključujući lijek Omjjara, prijavljeni su limfom i druge zloćudne bolesti. Međutim, uzročna povezanost nije ustanovljena.

Interakcije

Budući da Omjjara može povisiti plazmatske koncentracije nekih lijekova (npr. osjetljivih supstrata proteina rezistencije raka dojke [engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP] poput rosuvastatina ili sulfasalazina), kod njihove je istodobne primjene bolesnike potrebno pratiti zbog mogućih nuspojava (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena snažnih induktora izoenzima 3A4 citokroma P450 (CYP3A4) može smanjiti izloženost lijeku Omjjara, što za posljedicu ima rizik od smanjene djelotvornosti. Stoga se preporučuje dodatno praćenje mogućih kliničkih znakova i simptoma mijelofibroze kod istodobne primjene lijeka Omjjara i snažnih induktora CYP3A4 (uključujući, između ostaloga, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin i gospinu travu [*Hypericum perforatum*]) (vidjeti dio 4.5).

Žene reproduktivne dobi

S obzirom na to da nije sigurno može li Omjjara smanjiti učinkovitost hormonskih kontraceptiva, žene koje uzimaju hormonske kontraceptive sa sistemskim djelovanjem moraju primjenjivati dodatnu mehaničku metodu kontracepcije tijekom liječenja i još najmanje tjedan dana nakon posljednje doze lijeka Omjjara (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Omjjara sadrži laktozu hidrat. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak drugih lijekova na momelotinib

Momelotinib se metabolizira putem više CYP enzima (uključujući CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP1A2) te aldehid oksidaze, pri čemu najveći doprinos daje CYP3A4.

Snažni induktori CYP3A4

Višestruke doze rifampicina (600 mg na dan tijekom 7 dana) snizile su C_{max} momelotiniba za 29,4%, a njegov AUC_{inf} za 46,1% u odnosu na vrijednosti zabilježene kad je uz momelotinib (jedna doza od 200 mg) primijenjena samo jedna doza rifampicina (600 mg), kako bi se utvrdio indukcijski učinak rifampicina. Istodobna primjena snažnih induktora CYP3A4 može smanjiti izloženost momelotinibu, što za posljedicu ima rizik od smanjene djelotvornosti. Stoga se preporučuje dodatno praćenje mogućih kliničkih znakova i simptoma mijelofibroze kod istodobne primjene momelotiniba i snažnih induktora CYP3A4 (uključujući, između ostaloga, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin i gospinu travu [*Hypericum perforatum*]).

Višestruke doze rifampicina (600 mg na dan tijekom 7 dana) nisu promijenile C_{max} momelotiniba, ali su snizile njegov AUC_{inf} za 15,3% u odnosu na vrijednosti kod primjene samo momelotiniba (jedna doza od 200 mg) kako bi se utvrdio kombinirani učinak indukcije enzima CYP3A4 i inhibicije peptidnih prijenosnika organskih aniona (engl. *organic anion transporting peptide*, OATP) 1B1 i 1B3. Momelotinib se može primjenjivati istodobno s rifampicinom bez prilagođavanja doze.

Prijenosnici

Momelotinib je supstrat prijenosnika OATP1B1 i OATP1B3. Istodobna primjena s jednom dozom rifampicina, kako bi se utvrdio inhibicijski učinak OATP1B1/1B3, umjereno je povećala izloženost momelotinibu (C_{max} za 40,4%, a AUC_{inf} za 57,1%). Stoga se u slučaju istodobne primjene s inhibitorima OATP1B1/1B3, uključujući ciklosporin, preporučuju oprez i praćenje zbog mogućih nuspojava.

Učinak momelotiniba na druge lijekove

Prijenosnici

Momelotinib je inhibitor BCRP-a. Istodobna primjena jedne doze rosuvastatina (supstrata BCRP-a) od 10 mg s višestrukim dozama momelotiniba (200 mg jedanput na dan) povisila je C_{max} rosuvastatina 3,2 puta, a AUC 2,7 puta, što može povećati rizik od nuspojava rosuvastatina. T_{max} i $t_{1/2}$ rosuvastatina ostali su nepromijenjeni. Momelotinib može povećati izloženost drugim osjetljivim supstratima BCRP-a, uključujući sulfasalazin.

Momelotinib može inhibirati P-gp u crijevima i povećati izloženost supstratima P-gp-a. Stoga se savjetuje oprez kad se momelotinib primjenjuje zajedno sa supstratima P-gp-a uskog terapijskog indeksa.

Momelotinib može inhibirati prijenosnik organskih kationa 1 (engl. *organic cation transporter* 1, OCT1). M21, aktivni metabolit momelotiniba, može inhibirati prijenosnik za izlučivanje više lijekova i toksina 1 (engl. *multidrug and toxin extrusion transporter* 1, MATE1). Nije se ocjenjivao potencijal momelotiniba i metabolita M21 za inhibiciju MATE2-K. Stoga se preporučuje oprez kad se momelotinib primjenjuje zajedno s osjetljivim supstratima prijenosnika OCT1, MATE1 i MATE2-K (npr. metforminom).

Supstrati CYP450

Momelotinib može inducirati CYP1A2 i CYP2B6 te inhibirati CYP2B6. Stoga je potreban oprez pri istodobnoj primjeni momelotiniba i supstrata CYP1A2 (npr. teofilina, tizanidina) ili CYP2B6 (npr. ciklofosfamida) koji su osjetljivi ili imaju uzak terapijski indeks.

Hormonski kontraceptivi

Višestruke doze momelotiniba nisu utjecale na izloženost midazolamu, osjetljivom supstratu enzima CYP3A. Međutim, rizik od indukcije drugih enzima koje regulira receptor pregnana X (engl. *pregnane X receptor*, PXR), osim CYP3A4, ne može se potpuno isključiti pa učinkovitost istodobne primjene hormonskih kontraceptiva sa sistemskim djelovanjem može biti smanjena (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija

Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati da izbjegavaju trudnoću dok uzimaju lijek Omjjara. Trenutno nije poznato može li Omjjara smanjiti učinkovitost hormonskih kontraceptiva sa sistemskim djelovanjem. Stoga žene koje koriste hormonske kontraceptive sa sistemskim djelovanjem trebaju primjenjivati dodatnu mehaničku metodu kontracepcije tijekom liječenja i još najmanje tjedan dana nakon posljednje doze lijeka Omjjara (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Trudnoća

Nema podataka o primjeni momelotiniba u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su toksične učinke na zametak i plod pri razinama izloženosti nižima od one koja se postiže primjenom preporučene doze u ljudi (vidjeti dio 5.3). S obzirom na mehanizam djelovanja, Omjjara

može naškoditi plodu. Omjjara je JAK inhibitor te se u ispitivanjima na gravidnim ženkama štakora i kunića pokazalo da pri klinički relevantnim razinama izloženosti može imati teratogene učinke te uzrokovati smrt zametka ili ploda. Omjjara je kontraindicirana u trudnoći (vidjeti dio 4.3). Ako bolesnica uzima lijek Omjjara u trudnoći ili zatrudni tijekom liječenja, potrebno je odmah prekinuti primjenu lijeka i upozoriti je na moguću opasnost za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se momelotinib/njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Momelotinib je pronađen u organizmu sisajuće mladunčadi ženki štakora koje su primile lijek te je kod te mladunčadi uzrokovao štetne događaje (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za dojenče. Omjjara je kontraindicirana tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Nema podataka o učincima momelotiniba na plodnost muškaraca ili žena. U ispitivanjima na životinjama momelotinib je smanjio plodnost mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Omjjara može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima jer može uzrokovati omaglicu ili zamagljen vid. Bolesnici koji nakon uzimanja lijeka Omjjara osjećaju omaglicu ili imaju zamagljen vid moraju biti oprezni pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U nastavku se navode podaci o sigurnosti lijeka Omjjara ocijenjeni u trima randomiziranim, aktivnim lijekom kontroliranim, multicentričnim ispitivanjima provedenima u odraslih osoba s mijelofibrozom (MOMENTUM, SIMPLIFY-1 i SIMPLIFY-2) (Tablica 2). Među bolesnicima koji su tijekom randomiziranog razdoblja liječenja u kliničkim ispitivanjima primali lijek Omjjara u dozi od 200 mg na dan (n = 448) najčešće nuspojave bile su proljev (23%), trombocitopenija (21%), mučnina (17%), glavobolja (13%), omaglica (13%), umor (12%), astenija (11%), bol u abdomenu (11%) i kašalj (10%).

Najčešća teška nuspojava (≥ 3. stupnja) bila je trombocitopenija (12%). Najčešća nuspojava koja je dovela do trajne obustave liječenja lijekom Omjjara bila je trombocitopenija (2,5%). Najčešća nuspojava koja je zahtijevala smanjenje doze i/ili privremeni prekid liječenja bila je trombocitopenija (7%).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave navedene u nastavku utvrđene su u 448 bolesnika izloženih lijeku Omjjara tijekom medijana od 24 tjedna u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 5.1). Nuspojave su navedene u prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Učestalost je definirana kako slijedi:

Vrlo često: ≥ 1/10
Često: ≥ 1/100 i < 1/10
Manje često: ≥ 1/1000 i < 1/100
Rijetko: ≥ 1/10 000 i < 1/1000

Tablica 2: Sažeti pregled nuspojava prijavljenih u ispitivanjima faze 3 u odraslih bolesnika s mijelofibrozom

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Kategorija učestalosti
Infekcije i infestacije	infekcija mokraćnih putova, infekcija gornjih dišnih putova, pneumonija, nazofaringitis, COVID-19, cistitis, bronhitis, oralni herpes, sinusitis, herpes zoster, celulitis, infekcija dišnih putova, sepsa, infekcija donjih dišnih putova, oralna kandidijaza, kožna infekcija, gastroenteritis	često
	COVID-19 pneumonija	manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	trombocitopenija[a]	vrlo često
	neutropenija[b]	često
Poremećaji metabolizma i prehrane	nedostatak vitamina B1	često
Poremećaji živčanog sustava	omaglica, glavobolja	vrlo često
	sinkopa, periferna neuropatija[c], parestezija	često
Poremećaji oka	zamagljen vid	često
Poremećaji uha i labirinta	vrtoglavica	često
Krvožilni poremećaji	hipotenzija, hematom, navale crvenila	često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	kašalj	vrlo često
Poremećaji probavnog sustava	proljev, bol u abdomenu, mučnina	vrlo često
	povraćanje, konstipacija	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip[d]	često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija, bol u ekstremitetu	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija, umor	vrlo često
	pireksija	često
Pretrage	povišene vrijednosti alanin transaminaze (ALT), povišene vrijednosti aspartat transaminaze (AST)	često
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	kontuzija	često

[a] Trombocitopenija uključuje smanjen broj trombocita.
[b] Neutropenija uključuje smanjen broj neutrofila.
[c] Periferna neuropatija uključuje perifernu senzornu neuropatiju, perifernu motoričku neuropatiju, perifernu neuropatiju, perifernu senzomotoričku neuropatiju, neuralgiju i polineuropatiju.
[d] Osip uključuje makulopapularni osip, eritemski osip, izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, folikularni osip, makularni osip i pustularni osip.

Opis odabranih nuspojava

Infekcije

U trima randomiziranim kliničkim ispitivanjima najčešće infekcije bile su infekcija mokraćnih putova (6%), infekcija gornjih dišnih putova (4,9%), pneumonija (3,6%), nazofaringitis (2,9%), COVID-19 (2,7%), cistitis (2,7%), bronhitis (2,5%) i oralni herpes (2,5%). Većina infekcija bila je blage ili umjerene težine. Najčešće prijavljene teške infekcije (≥ 3. stupnja) bile su pneumonija, sepsa, infekcija mokraćnih putova, celulitis, COVID-19 pneumonija, COVID-19, herpes zoster, cistitis i kožna infekcija. Udio bolesnika koji su prekinuli liječenje zbog infekcije iznosio je 2% (9/448). Infekcije sa smrtnim ishodom prijavljene su u 2,2% (10/448) bolesnika (najčešće COVID-19 i COVID-19 pneumonija).

Trombocitopenija

U trima randomiziranim kliničkim ispitivanjima 21% (94/448) bolesnika liječenih lijekom Omjjara imalo je trombocitopeniju, a njih 12% (54/448) tešku trombocitopeniju (≥ 3. stupnja). Udio bolesnika koji su prekinuli liječenje zbog trombocitopenije iznosio je 2,5% (11/448).

Periferna neuropatija

U trima randomiziranim kliničkim ispitivanjima 8,7% (39/448) bolesnika liječenih lijekom Omjjara imalo je perifernu neuropatiju. Većina slučajeva bila je blage ili umjerene težine, dok je 1 od 39 slučajeva bio težak (≥ 3. stupnja). Udio bolesnika koji su prekinuli liječenje zbog periferne neuropatije iznosio je 0,7% (3/448).

Povišene vrijednosti ALT-a/AST-a

U trima randomiziranim kliničkim ispitivanjima nastup ili pogoršanje povišenja vrijednosti ALT-a i AST-a (bilo kojeg stupnja) zabilježeno je u 20% (88/448) odnosno 20% (90/448) bolesnika liječenih lijekom Omjjara. Povišenje vrijednosti transaminaza 3. i 4. stupnja zabilježeno je u 1,1% (5/448) odnosno 0,2% (1/448) bolesnika. U bolesnika s mijelofibrozom liječenih lijekom Omjjara u kliničkim ispitivanjima prijavljeno je reverzibilno oštećenje jetre uzrokovano lijekom.

Osip

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi osipa (uključujući slučaj toksične epidermalne nekrolize [TEN]) koji je zahtijevao hospitalizaciju.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U slučaju sumnje na predoziranje bolesnika treba nadzirati zbog mogućih znakova ili simptoma nuspojava ili štetnih učinaka te odmah treba uvesti odgovarajuće mjere standardne skrbi. Daljnje zbrinjavanje treba biti u skladu s kliničkom indikacijom. Ne očekuje se da će hemodijaliza pospješiti eliminaciju momelotiniba.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori protein kinaze. ATK oznaka: L01EJ04

Mehanizam djelovanja

Momelotinib i njegov glavni cirkulirajući metabolit u ljudi (M21) inhibitori su Janus kinaza 1 i 2 (JAK1/JAK2) divljeg tipa i mutirane kinaze $JAK2^{V617F}$, koje sudjeluju u signalizaciji brojnih citokina i faktora rasta važnih za hematopoezu i funkciju imunosnog sustava. JAK1 i JAK2 privlače i aktiviraju proteine za prijenos signala i aktivaciju transkripcije (engl. *signal transducer and activator of transcription*, STAT), koji kontroliraju gensku transkripciju te tako utječu na upalu, hematopoezu i regulaciju imunosnog sustava. Mijelofibroza je mijeloproliferativna novotvorina povezana sa sustavnom aktivacijom i poremećenom regulacijom signalizacije putem JAK kinaza, koja pridonosi jačanju upale i hiperaktivaciji receptora aktivina A tipa 1 (engl. *activin A receptor type 1*, ACVR1),

koji je poznat i kao aktivinskom receptoru slična kinaza 2 (engl. *activin receptor-like kinase 2*, ALK2). Nadalje, momelotinib i M21 izravno inhibiraju ACVR1, dovodeći do smanjenja ekspresije hepcidina u jetri te posljedičnog povećanja raspoloživosti željeza i proizvodnje eritrocita. Moguće je da momelotinib i M21 inhibiraju još neke kinaze, primjerice druge članove obitelji JAK kinaza, inhibitor κB kinaze (IKK), kinazu 1 povezanu s receptorom interleukina-1 (engl. *interleukin-1 receptor-associated kinase 1*, IRAK1) i druge.

Farmakodinamički učinci

Momelotinib inhibira citokinima induciranu fosforilaciju STAT3 u punoj krvi bolesnika s mijelofibrozom te inhibira hepcidin. Inhibicija fosforilacije STAT3 maksimalnu je razinu dosegnula 2 sata nakon primjene momelotiniba, a trajala je najmanje 6 sati. Nakon primjene momelotiniba bolesnicima s mijelofibrozom opaženo je akutno smanjenje razine cirkulirajućeg hepcidina koje se održalo za cijelog trajanja 24-tjednog ispitivanja, a bilo je povezano s povećanim razinama željeza i hemoglobina.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost momelotiniba u liječenju bolesnika s mijelofibrozom ocjenjivala se u dvama randomiziranim ispitivanjima faze 3: MOMENTUM i SIMPLIFY-1.

Bolesnici s mijelofibrozom prethodno liječeni ruksolitinibom
MOMENTUM je bilo dvostruko slijepo, randomizirano (2:1), aktivnim lijekom kontrolirano ispitivanje faze 3 provedeno u 195 simptomatskih i anemičnih bolesnika s mijelofibrozom prethodno liječenih JAK inhibitorom. Svi su bolesnici primali ruksolitinib, a 4,6% bolesnika primalo je i fedratinib. Prethodno liječenje JAK inhibitorom trajalo je ≥ 90 dana ili ≥ 28 dana ako je terapija prekinuta zbog potrebe za transfuzijom eritrocita ili zbog trombocitopenije, anemije ili hematoma 3. ili 4. stupnja. Bolesnici su primali lijek Omjjara u dozi od 200 mg jedanput na dan ili danazol u dozi od 300 mg dvaput na dan tijekom 24 tjedna, a zatim su prešli na otvoreno liječenje lijekom Omjjara. Dvije primarne mjere ishoda za djelotvornost bile su postotak bolesnika kojima se ukupan rezultat za simptome (engl. *total symptom score*, TSS) smanjio za 50% ili više od početka ispitivanja do 24. tjedna (prema verziji 4.0 upitnika za ocjenu simptoma mijelofibroze (engl. *Myelofibrosis Symptom Assessment Form*, MFSAF) te postotak bolesnika koji su u 24. tjednu bili neovisni o transfuzijama (što se definiralo kao izostanak primjene transfuzija i sve izmjerene vrijednosti hemoglobina ≥ 8 g/dl tijekom 12 tjedana prije 24. tjedna). Ključna sekundarna mjera ishoda bio je postotak ispitanika koji su postigli smanjenje volumena slezene za ≥ 35% od početka ispitivanja do 24. tjedna.

Prema kriterijima za sudjelovanje, bolesnici su morali imati simptomatsku bolest i TSS ≥ 10 bodova prema upitniku MFSAF pri probiru (srednja vrijednost početnog TSS rezultata prema upitniku MFSAF iznosila je 27) te su morali biti anemični i imati vrijednost hemoglobina (Hb) < 10 g/dl. Za utvrđivanje MFSAF rezultata koristio se dnevnik u kojem su se svakodnevno ocjenjivali osnovni simptomi mijelofibroze: noćno znojenje, nelagoda u abdomenu, bol ispod lijevog rebrenog luka, umor, brz osjećaj sitosti, pruritus i bol u kostima. Komponenta neaktivnosti izostavljena je iz izračuna TSS rezultata. Svaki od simptoma obuhvaćenih verzijom 4.0 upitnika MFSAF ocjenjivao se na ljestvici od 0 (odsutan) do 10 (najgori zamisliv). Pogodni bolesnici također su morali imati povećanu slezenu na početku ispitivanja i početni broj trombocita od najmanje 25×10^9/l.

Bolesnici su prethodno primali JAK inhibitor tijekom medijana od 99 tjedana. Medijan dobi iznosio je 71 godinu (raspon: 38 - 86 godina), 79% bolesnika imalo je ≥ 65 godina, a njih 31% ≥ 75 godina; 63% bolesnika bili su muškarci. Šezdeset i četiri posto (64%) bolesnika imalo je primarnu mijelofibrozu, 19% mijelofibrozu nakon policitemije vere (PV), a 17% mijelofibrozu nakon esencijalne trombocitemije (ET). Stupanj rizika bio je intermedijarni-1 u 5% bolesnika, intermedijarni-2 u 57% bolesnika te visok u 35% bolesnika, a utvrđen je na temelju Dinamičkog međunarodnog prognostičkog sustava bodovanja (engl. *Dynamic International Prognostic Scoring System*, DIPSS). Šesnaest posto (16%) bolesnika imalo je tešku trombocitopeniju (koja se definirala kao broj trombocita < 50×10^9/l). Četrdeset i osam posto (48%) bolesnika imalo je tešku anemiju

(koja se definirala kao početna vrijednost hemoglobina < 8 g/dl). Unutar 8 tjedana prije uključivanja u ispitivanje 79% ispitanika primilo je transfuziju eritrocita. Na početku ispitivanja 13% bolesnika liječenih lijekom Omjjara i 15% onih koji su primali danazol bilo je neovisno o transfuzijama (unutar 12 tjedana prije primjene lijeka nisu primili nijednu transfuziju i sve su im izmjerene vrijednosti hemoglobina iznosile ≥ 8 g/dl). Početni medijan vrijednosti hemoglobina iznosio je 8,0 g/dl (raspon: 3,8 - 10,7 g/dl), a medijan broja trombocita 96×10^9/l (raspon: 24×10^9/l - 733×10^9/l). Početni medijan duljine opipljive slezene iznosio je 11,0 cm ispod lijevog rebrenog luka, dok je medijan volumena slezene (mjeren magnetskom rezonancijom [MR] ili računalnom tomografijom [engl. *computed tomography*, CT]) iznosio 2105 cm^3 (raspon: 609 - 9717 cm^3).

U 24. tjednu značajno je veći postotak bolesnika liječenih lijekom Omjjara postigao smanjenje TSS rezultata za ≥ 50% od početne vrijednosti (superiornost, jedna od primarnih mjera ishoda) i smanjenje volumena slezene za ≥ 35% od početne vrijednosti (superiornost, jedna od sekundarnih mjera ishoda) (Tablica 3).

Tablica 3: Postotak bolesnika koji su postigli smanjenje simptoma i smanjenje volumena slezene u 24. tjednu (MOMENTUM)

	Omjjara n = 130	**Danazol n = 65**
Bolesnici kojima se TSS rezultat smanjio za ≥ 50%, n (%)	32 (25%)	6 (9%)
Razlika između liječenja[a] (95% CI)	16% (6; 26)	
p-vrijednost (superiornost)	0,0095	
Bolesnici kojima se volumen slezene smanjio za ≥ 35%, n (%)	29 (22%)	2 (3%)
Razlika između liječenja[a] (95% CI)	18% (10; 27)	
p-vrijednost (superiornost)	0,0011	

TSS = ukupan rezultat za simptome; CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti.
[a] Superiornost na temelju stratificiranog Cochran-Mantel-Haenszelovog testa

Neovisnost o transfuzijama u 24. tjednu (definiranu kao izostanak primjene transfuzija i sve izmjerene vrijednosti hemoglobina ≥ 8 g/dl tijekom 12 tjedana prije 24. tjedna) postigao je brojčano veći postotak bolesnika liječenih lijekom Omjjara (30%; 39/130) nego onih koji su primali danazol (20%; 13/65).

Bolesnici s mijelofibrozom prethodno neliječeni JAK inhibitorom
SIMPLIFY-1 bilo je dvostruko slijepo, randomizirano, aktivnim lijekom kontrolirano ispitivanje provedeno u 432 bolesnika s mijelofibrozom koja prethodno nisu primala JAK inhibitor. *Post-hoc* analize provedene su u podskupini od 181 bolesnika s umjerenom do teškom anemijom (Hb < 10 g/dl). Prikazane početne značajke i rezultati za djelotvornost odnose se na tu podskupinu bolesnika.

U cjelokupnoj populaciji, primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je postotak bolesnika koji su ostvarili odgovor s obzirom na volumen slezene (smanjenje za ≥ 35%) u 24. tjednu. Sekundarne mjere ishoda uključivale su stopu odgovora s obzirom na TSS rezultat prema modificiranom Upitniku za ocjenu simptoma mijeloproliferativnih novotvorina (engl. *Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form*, MPN-SAF) u 24. tjednu (koja se definirala kao postotak bolesnika kojima se TSS rezultat smanjio za ≥ 50% od početka ispitivanja do 24. tjedna) i stopu neovisnosti o transfuzijama u 24. tjednu (koja se definirala kao izostanak primjene transfuzija i sve izmjerene vrijednosti hemoglobina ≥ 8 g/dl tijekom 12 tjedana prije 24. tjedna).

Prema kriterijima za sudjelovanje, odgovor bolesnika u vidu promjene TSS rezultata mjerio se verzijom 2.0 modificiranog upitnika MPN-SAF (srednja vrijednost početnog TSS rezultata prema upitniku MPN-SAF iznosila je 19). Komponenta neaktivnosti izostavljena je iz izračuna TSS

rezultata. Da bi bili pogodni za sudjelovanje u ispitivanju, bolesnici su također morali imati povećanu slezenu na početku ispitivanja i početni broj trombocita od najmanje 50×10^9/l.

U podskupini anemičnih bolesnika medijan dobi iznosio je 68 godina (raspon: 25 - 86 godina), 67% bolesnika bilo je starije od 65 godina, dok je njih 19% imalo ≥ 75 godina; 59% bolesnika bili su muškarci. Šezdeset i tri posto (63%) bolesnika imalo je primarnu mijelofibrozu, 13% mijelofibrozu nakon policitemije vere (PV), a 24% mijelofibrozu nakon esencijalne trombocitemije (ET). Stupanj rizika bio je intermedijarni-1 u 4% bolesnika, intermedijarni-2 u 25% bolesnika te visok u 71% bolesnika, a utvrđen je na temelju Međunarodnog prognostičkog sustava bodovanja (engl. *International Prognostic Scoring System*, IPSS). U ovom je ispitivanju 42% bolesnika imalo umjerenu do tešku anemiju (koja se definirala kao početna vrijednost hemoglobina < 10 g/dl). Unutar 8 tjedana prije uključivanja u ispitivanje 55% bolesnika primilo je transfuziju eritrocita. Na početku ispitivanja 29% bolesnika liječenih lijekom Omjjara i 44% onih koji su primali ruksolitinib bilo je neovisno o transfuzijama (unutar 12 tjedana prije primjene lijeka nisu primili nijednu transfuziju i sve su im izmjerene vrijednosti hemoglobina iznosile ≥ 8 g/dl). Početni medijan vrijednosti hemoglobina iznosio je 8,8 g/dl (raspon: 6 – 10 g/dl), a početni medijan broja trombocita 193×10^9/l (raspon: 54×10^9/l - 2865×10^9/l). Početni medijan duljine opipljive slezene iznosio je 12,0 cm ispod lijevog rebrenog luka, dok je medijan volumena slezene (mjeren MR ili CT snimanjem) iznosio 1843 cm^3 (raspon: 352 - 9022 cm^3). Početne značajke u cjelokupnoj populaciji bile su slične onima u podskupini anemičnih bolesnika, uz izuzetak težine anemije i potreba za transfuzijom.

Bolesnici su primali lijek Omjjara u dozi od 200 mg na dan ili prilagođenu dozu ruksolitiniba dvaput na dan tijekom 24 tjedna, a zatim su prešli na otvoreno liječenje lijekom Omjjara bez postupnog ukidanja primjene ruksolitiniba. Djelotvornost lijeka Omjjara u ispitivanju SIMPLIFY-1 temeljila se na *post-hoc* analizi odgovora s obzirom na volumen slezene (smanjenje za ≥ 35%) u podskupini bolesnika s anemijom (vrijednosti hemoglobina < 10 g/dl) (Tablica 4). U toj je podskupini smanjenje TSS rezultata za ≥ 50% u 24. tjednu postigao brojčano manji postotak bolesnika liječenih lijekom Omjjara (25%) nego onih koji su primali ruksolitinib (36%).

Tablica 4: Postotak bolesnika koji su postigli smanjenje volumena slezene u 24. tjednu u podskupini anemičnih bolesnika (SIMPLIFY-1)

	Omjjara n = 86	**Ruksolitinib n = 95**
Bolesnici kojima se volumen slezene smanjio za ≥ 35%, n (%) (95% CI)	27 (31%) (22; 42)	31 (33%) (23; 43)

U cjelokupnoj je populaciji postotak bolesnika koji su postigli smanjenje volumena slezene za ≥ 35% od početne vrijednosti (neinferiornost, primarna mjera ishoda) u 24. tjednu iznosio 27% uz lijek Omjjara te 29% uz ruksolitinib (razlika između liječenja: 9% (95% CI: 2; 16; p-vrijednost: 0,014).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Omjjara u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju mijelofibroze (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Momelotinib se nakon peroralne primjene brzo apsorbira, pri čemu se maksimalna plazmatska koncentracija (C_{max}) postiže unutar 3 sata nakon primjene. Porast plazmatskih koncentracija lijeka manji je od proporcionalnoga dozi, osobito pri dozama većima od 300 mg. U kliničkom je ispitivanju u bolesnika s mijelofibrozom srednja vrijednost C_{max} momelotiniba (% CV) u stanju

dinamičke ravnoteže nakon primjene doze od 200 mg jedanput na dan iznosila 479 ng/ml (61%), a AUC_{tau} 3288 ng•h/ml (60%).

Nakon obroka s niskim i visokim udjelom masti u zdravih dobrovoljaca C_{max} momelotiniba bio je 38% odnosno 28% viši, a AUC 16% odnosno 28% viši nego nakon primjene natašte. Te promjene u izloženosti nisu bile klinički važne.

Distribucija

Približno 91% momelotiniba vezuje se za proteine u plazmi ljudi. Na temelju populacijske farmakokinetike, srednja vrijednost prividnog volumena distribucije momelotiniba u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s mijelofibrozom liječenih momelotinibom u dozi od 200 mg na dan iznosila je 984 l, što ukazuje na opsežnu tkivnu distribuciju.

Biotransformacija

Na temelju ocjene *in vitro*, momelotinib se pretežno metabolizira posredstvom više CYP enzima, čiji su doprinosi redom: CYP3A4 (36%), CYP2C8 (19%), CYP2C19 (19%), CYP2C9 (17%) i CYP1A2 (9%). M21 je aktivni metabolit u ljudi, koji ima približno 40% farmakološke aktivnosti ishodišnog spoja, a nastaje biotransformacijom posredovanom CYP enzimima te nakon toga metabolizmom posredovanim aldehid oksidazom. Srednja vrijednost omjera AUC-a za M21 i momelotinib kretala se u rasponu od 1,4 do 2,1.

Eliminacija

Nakon peroralne doze momelotiniba od 200 mg srednja vrijednost terminalnog poluvijeka ($t_{½}$) momelotiniba iznosila je približno 4 - 8 sati; poluvijek metabolita M21 bio je sličan. Na temelju kliničkog ispitivanja, prividan ukupni klirens (CL/F) momelotiniba u bolesnika s mijelofibrozom iznosio je 103 l/h.

Momelotinib se pretežno eliminira metabolizmom i izlučuje u feces. Nakon jedne peroralne doze [^{14}C]-označenog momelotiniba u zdravih muškaraca 69% radioaktivnosti pronađeno je u fecesu (13% doze u obliku nepromijenjenog momelotiniba), a 28% u mokraći (< 1% doze u obliku nepromijenjenog momelotiniba).

Ocjena potencijala za interakcije s drugim lijekovima *in vitro* (vidjeti i dio 4.5)

Učinak momelotiniba na druge lijekove

Učinak momelotiniba na UDP-glukuronoziltransferazu (UGT)
Pri klinički relevantnim koncentracijama momelotinib inhibira UGT1A1 i UGT1A9, ali klinički značaj tog učinka nije poznat. Momelotinib i njegov glavni cirkulirajući metabolit ne inhibiraju druge izooblike tih enzima (UGT1A3/4/6 i 2B7) pri klinički relevantnim koncentracijama.

Učinak momelotiniba na enzime CYP450
Ni momelotinib ni njegov glavni cirkulirajući metabolit M21 neće inhibirati CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP2D6 pri klinički relevantnim koncentracijama.

Učinak momelotiniba na prijenosnike lijekova
Podaci prikupljeni *in vitro* pokazuju da pri klinički relevantnim koncentracijama momelotinib inhibira OCT1, dok njegov aktivni metabolit M21 inhibira prijenosnik MATE1. Nije se ocjenjivalo inhibiraju li momelotinib ili M21 prijenosnik MATE2-K.

Podaci prikupljeni *in vitro* pokazuju da pri klinički relevantnim koncentracijama ni momelotinib ni njegov glavni metabolit M21 ne inhibiraju prijenosnike organskih aniona (engl. *organic anion transporter*, OAT) 1 i 3, kao ni prijenosnik OCT2.

Učinak momelotiniba na hormonske kontraceptive
Višestruke doze momelotiniba nisu utjecale na izloženost midazolamu, osjetljivom supstratu enzima CYP3A. Međutim, rizik od indukcije drugih enzima koje regulira receptor pregnana X (PXR), osim CYP3A4, ne može se potpuno isključiti pa učinkovitost istodobne primjene hormonskih kontraceptiva sa sistemskim djelovanjem može biti smanjena (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Posebne populacije

Dob, tjelesna težina, spol i rasa
Na temelju podataka o izloženosti (AUC) u zdravih ispitanika, spol i rasa (bijelci naspram Azijaca) nemaju klinički značajnog učinka na farmakokinetiku momelotiniba. Eksploracijski rezultati populacijske farmakokinetičke analize u bolesnika nisu pokazali nikakve učinke dobi, tjelesne težine ni spola na farmakokinetiku momelotiniba.

Oštećenje jetrene funkcije
AUC momelotiniba bio je 8% i 97% viši u ispitanika s umjerenim (Child-Pugh stadij B) odnosno teškim (Child-Pugh stadij C) oštećenjem jetrene funkcije nego u ispitanika s normalnom jetrenom funkcijom (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kancerogeneza/mutageneza

Na temelju objedinjenog AUC-a momelotiniba i njegova glavnog aktivnog metabolita u ljudi - M21 (koji se u miševa, štakora i kunića proizvodi u minimalnim količinama), momelotinib nije bio kancerogen u miševa i štakora pri razinama izloženosti do 12 puta odnosno 17 puta većima od kliničke razine izloženosti kod primjene doze od 200 mg jedanput na dan.

Rezultati niza testova na genske mutacije i kromosomske aberacije *in vitro* i i*n vivo* pokazali su da momelotinib nije mutagen ni genotoksičan.

Reproduktivna toksičnost

Plodnost
U ispitivanjima učinaka na plodnost momelotinib se davao peroralno mužjacima i ženkama štakora.

U mužjaka je momelotinib smanjio koncentraciju i pokretljivost spermija te težinu testisa i sjemenih mjehurića pri dozama od ≥ 25 mg/kg na dan (izloženost 13 puta veća od one koja se postiže primjenom preporučene doze od 200 mg na dan, na temelju objedinjenog AUC-a momelotiniba i M21), što je dovelo do smanjenja plodnosti pri dozi od 68 mg/kg na dan.

U ženki je opažena smanjena funkcija jajnika pri dozi od 68 mg/kg na dan i smanjen broj graviditeta te povećan gubitak zametka prije i poslije implantacije, uz gubitak cijelog legla kod većine životinja pri dozama od 25 i 68 mg/kg na dan. Izloženost pri kojoj nisu opaženi štetni učinci u mužjaka i ženki štakora, uz dozu od 5 mg/kg na dan, bila je približno trostruko veća od one koja se postiže preporučenom dozom od 200 mg na dan (na temelju objedinjenog AUC-a momelotiniba i M21).

Graviditet
U ispitivanjima učinaka na reprodukciju životinja peroralna primjena momelotiniba gravidnim ženkama štakora tijekom razdoblja organogeneze uzrokovala je toksične učinke za majku pri dozi od 12 mg/kg na dan te je bila povezana s odumiranjem zametka, visceralnim malformacijama i smanjenom tjelesnom težinom ploda; pri dozama od 6 i 12 mg/kg na dan opažene su skeletne promjene (izloženost približno 3,5 puta veća od one koja se postiže preporučenom dozom od 200 mg na dan, na temelju objedinjenog AUC-a momelotiniba i M21). Pri dozi od 2 mg/kg na dan, kojom se postiže izloženost ekvivalentna onoj uz preporučenu dozu od 200 mg na dan (na temelju objedinjenog AUC-a momelotiniba i metabolita M21) nisu opaženi nikakvi učinci na razvoj.

U gravidnih je ženki kunića peroralna primjena momelotiniba tijekom razdoblja organogeneze uzrokovala tešku toksičnost za majku te su opaženi dokazi embriofetalne toksičnosti (smanjena tjelesna težina ploda, zakašnjelo okoštavanje i spontani pobačaj) pri dozi od 60 mg/kg na dan, kojom se postiže izloženost manja od one pri preporučenoj dozi od 200 mg (na temelju objedinjenog AUC-a momelotiniba i metabolita M21).

U ispitivanju učinaka peroralne primjene na prenatalni i postnatalni razvoj štakori su peroralno primali momelotinib od gestacije do završetka laktacije. Pri dozama od 6 i 12 mg/kg na dan opaženi su dokazi toksičnosti za majku, embrioletalni učinci i smanjene tjelesne težine mladunaca pri okotu. Preživljenje mladunaca od okota do 4. dana laktacije bilo je značajno smanjeno pri dozi od 12 mg/kg na dan, kojom se postiže izloženost slična ili manja od one kod primjene preporučene doze (na temelju objedinjenog AUC-a momelotiniba i metabolita M21), a ta se pojava smatrala izravnim učinkom momelotiniba putem izlaganja kroz mlijeko.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
laktoza hidrat
natrijev škroboglikolat, vrsta A
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
propilgalat

Ovojnica tablete

poli(vinilni alkohol)
makrogoli
titanijev dioksid (E171)
talk
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnoj bočici radi zaštite od vlage. Ne uklanjati sredstvo za sušenje. Ne gutati sredstvo za sušenje. Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jedna kutija sadrži jednu bijelu bočicu načinjenu od polietilena visoke gustoće (engl. *high-density polyethylene*, HDPE) zatvorenu polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu i toplinski zavarenim zaštitnim slojem obloženim aluminijskom folijom. Jedna bočica sadrži 30 filmom obloženih tableta, silika-gel kao sredstvo za sušenje i poliesterski umetak.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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 PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. siječnja 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA za 100 mg filmom obložene tablete

1. NAZIV LIJEKA

Omjjara 100 mg filmom obložene tablete
momelotinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg momelotiniba u obliku momelotinibdiklorid hidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj bočici radi zaštite od vlage. Ne uklanjati sredstvo za sušenje. Ne gutati sredstvo za sušenje.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1782/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Omjjara 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOCE za 100 mg filmom obložene tablete

1. NAZIV LIJEKA

Omjjara 100 mg filmom obložene tablete
momelotinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg momelotiniba u obliku momelotinibdiklorid hidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj bočici radi zaštite od vlage. Ne uklanjati sredstvo za sušenje. Ne gutati sredstvo za sušenje.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1782/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA za 150 mg filmom obložene tablete

1. NAZIV LIJEKA

Omjjara 150 mg filmom obložene tablete
momelotinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg momelotiniba u obliku momelotinibdiklorid hidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj bočici radi zaštite od vlage. Ne uklanjati sredstvo za sušenje. Ne gutati sredstvo za sušenje.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1782/002

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Omjjara 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOCE za 150 mg filmom obložene tablete

1. NAZIV LIJEKA

Omjjara 150 mg filmom obložene tablete
momelotinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg momelotiniba u obliku momelotinibdiklorid hidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj bočici radi zaštite od vlage. Ne uklanjati sredstvo za sušenje. Ne gutati sredstvo za sušenje.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1782/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA za 200 mg filmom obložene tablete

1. NAZIV LIJEKA

Omjjara 200 mg filmom obložene tablete
momelotinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg momelotiniba u obliku momelotinibdiklorid hidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj bočici radi zaštite od vlage. Ne uklanjati sredstvo za sušenje. Ne gutati sredstvo za sušenje.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1782/003

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Omjjara 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOCE za 200 mg filmom obložene tablete

1. NAZIV LIJEKA

Omjjara 200 mg filmom obložene tablete
momelotinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg momelotiniba u obliku momelotinibdiklorid hidrata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnoj bočici radi zaštite od vlage. Ne uklanjati sredstvo za sušenje. Ne gutati sredstvo za sušenje.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1782/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Omjjara 100 mg filmom obložene tablete
Omjjara 150 mg filmom obložene tablete
Omjjara 200 mg filmom obložene tablete
momelotinib

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Omjjara i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Omjjara
3. Kako uzimati lijek Omjjara
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Omjjara
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Omjjara i za što se koristi

Omjjara sadrži djelatnu tvar momelotinib. Momelotinib je vrsta lijeka koji se zove *inhibitor proteinske kinaze*.

Omjjara se koristi za liječenje povećane slezene ili drugih simptoma povezanih s bolešću u odraslih bolesnika koji imaju mijelofibrozu, rijedak oblik raka krvi, te umjerenu do tešku anemiju.

Kod mijelofibroze dolazi do zamjene koštane srži ožiljkastim tkivom, a klasificira se kao:
- primarna mijelofibroza, koja se razvija u osoba koje prije nisu imale nikakvih tegoba s koštanom srži, ili
- sekundarna mijelofibroza, koja se razvija u osoba koje već imaju neki oblik raka krvi, zbog kojega im tijelo proizvodi previše crvenih krvnih stanica (mijelofibroza nakon policitemije vere) ili krvnih pločica, koje pridonose zgrušavanju krvi (mijelofibroza nakon esencijalne trombocitemije).

Kako Omjjara djeluje

Povećana slezena jedna je od značajki mijelofibroze. Mijelofibroza je poremećaj koštane srži kod kojega koštanu srž zamjenjuje ožiljkasto tkivo. Abnormalna koštana srž više ne može proizvoditi dovoljno normalnih krvnih stanica pa se kao posljedica toga znatno povećava veličina slezene. Omjjara blokira djelovanje određenih proteina, koji se zovu Janus kinaze (JAK1, JAK2) i receptor aktivina A tipa 1 (ACVR1), čime sprječava prekomjernu proizvodnju citokina i smanjuje upalu. Na taj način Omjjara smanjuje povećanu slezenu te ublažava anemiju i simptome uzrokovane mijelofibrozom, kao što su vrućica, noćno znojenje, bol u kostima i gubitak tjelesne težine.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Omjjara

Nemojte uzimati lijek Omjjara
- ako ste alergični na momelotinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako niste sigurni odnosi li se to na Vas, **nemojte uzeti lijek Omjjara** dok ne provjerite sa svojim liječnikom.
- ako ste trudni ili dojite

Upozorenja i mjere opreza
Obavijestite svog liječnika
Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što uzmete lijek Omjjara ili tijekom liječenja lijekom Omjjara:
- ako trenutno imate **infekciju** ili često dobivate infekcije – znakovi infekcije mogu uključivati vrućicu, zimicu, kašalj, dišne tegobe, proljev, povraćanje, bol ili žarenje pri mokrenju
- ako bolujete od dugotrajnog (kroničnog) **hepatitisa B**, jer se hepatitis B može ponovno aktivirati
- ako primijetite neuobičajeno **krvarenje** ili **modrice** ispod kože, krvarite dulje nego inače nakon vađenja krvi ili krvarite iz desni – to mogu biti znakovi niske razine krvnih pločica (sastavnica krvi koje pridonose zgrušavanju), koja se naziva i trombocitopenijom
- ako imate bilo kakvih **jetrenih tegoba**. Liječnik će Vam možda morati propisati nižu dozu lijeka Omjjara.

Uz sličnu vrstu lijeka koji se koristi za liječenje reumatoidnog artritisa opažene su srčane tegobe, krvni ugrušci i rak. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije ili tijekom liječenja:
- ako imate više od 65 godina. Bolesnici u dobi od 65 ili više godina mogli bi biti izloženi povećanom riziku od srčanih tegoba (uključujući srčani udar) i nekih vrsta raka.
- ako imate ili ste u prošlosti imali srčanih tegoba
- ako imate ili ste u prošlosti imali rak
- ako pušite ili ste bivši pušač
- ako ste u prošlosti imali krvne ugruške u venama nogu (duboka venska tromboza) ili pluća (plućna embolija) ili ako imate povećan rizik od nastanka krvnih ugrušaka, primjerice:
  - ako ste se nedavno podvrgnuli velikom kirurškom zahvatu
  - ako koristite hormonske kontraceptive/hormonsku nadomjesnu terapiju
  - ako je Vama ili Vašem bliskom krvnom srodniku dijagnosticiran poremećaj zgrušavanja krvi

Odmah obavijestite liječnika ako primijetite:
- iznenadan nedostatak zraka ili otežano disanje
- bol u prsnom košu ili gornjem dijelu leđa
- oticanje noge ili ruke
- bol u nozi ili osjetljivost noge na dodir
- crvenilo ili promjenu boje kože na nozi ili ruci

To mogu biti znakovi krvnih ugrušaka u venama.
- ako primijetite bilo kakve nove izrasline na koži ili promjene na postojećim izraslinama. Liječnik će Vam možda preporučiti da tijekom liječenja lijekom Omjjara redovito idete na dermatološke preglede.

Vaš će liječnik razgovarati s Vama o tome je li Omjjara prikladna za Vas.

Krvne pretrage
Prije i tijekom liječenja Vaš će liječnik provoditi krvne pretrage kako bi provjerio broj krvnih stanica (crvenih i bijelih krvnih stanica te krvnih pločica) i rad jetre. Ovisno o nalazima tih pretraga, liječnik će možda prilagoditi dozu lijeka ili prekinuti liječenje.

Djeca i adolescenti
Omjjara se ne smije davati djeci mlađoj od 18 godina jer se nije ispitivala u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Omjjara
Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje biljne pripravke i lijekove koje ste nabavili bez recepta. Naime, Omjjara može utjecati na djelovanje nekih drugih lijekova. Isto tako, neki drugi lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Omjjara.

Osobito je važno da liječniku spomenete sve lijekove koji sadrže bilo koju od sljedećih djelatnih tvari, jer će on možda morati prilagoditi dozu lijeka Omjjara ili tih drugih lijekova.

Sljedeći lijek može povećati rizik od nuspojava lijeka Omjjara:
- ciklosporin (koristi se za sprječavanje odbacivanja presatka organa)

Sljedeći lijekovi mogu smanjiti učinkovitost lijeka Omjjara:
- karbamazepin (koristi se za liječenje epilepsije i kontroliranje napadaja ili konvulzija)
- fenobarbital (koristi se za liječenje epilepsije i kontroliranje napadaja ili konvulzija)
- fenitoin (koristi se za liječenje epilepsije i kontroliranje napadaja ili konvulzija)
- gospina trava (*Hypericum perforatum*), koja je biljni lijek

Omjjara može utjecati na djelovanje drugih lijekova:
- rosuvastatin (statin koji se koristi za snižavanje razine kolesterola)
- sulfasalazin (koristi se za liječenje reumatoidnog artritisa)
- metformin (koristi se za snižavanje razina šećera u krvi)
- teofilin (koristi se za liječenje dišnih tegoba)
- tizanidin (koristi se za liječenje mišićnih grčeva)
- ciklofosfamid (koristi se za liječenje raka)

Trudnoća, dojenje i plodnost
Omjjara se ne smije koristiti tijekom trudnoće. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, nemojte uzimati ovaj lijek jer on može naškoditi Vašem djetetu. Obratite se svom liječniku za savjet.

Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, morate koristiti visokoučinkovitu **kontracepciju** dok uzimate lijek Omjjara i morate je nastaviti koristiti **još najmanje tjedan dana** nakon uzimanja posljednje doze. Trenutno nije poznato može li Omjjara smanjiti učinkovitost hormonskih kontraceptiva pa se preporučuje primjena dodatne mehaničke metode kontracepcije tijekom liječenja i **još najmanje tjedan dana** nakon posljednje doze lijeka Omjjara. Liječnik može zatražiti da napravite test na trudnoću prije početka liječenja, kako bi potvrdio da niste trudni.

Ako zatrudnite dok uzimate lijek Omjjara, **odmah se obratite svom liječniku.**

Omjjara se ne smije koristiti tijekom dojenja. Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče.

Ako dojite, **obavijestite o tome svog liječnika** prije nego što uzmete ovaj lijek.

Nije poznato utječe li Omjjara na plodnost muškaraca ili žena. Omjjara je pokazala učinke na plodnost u životinja. Ako Vi ili Vaš(a) partner(ica) planirate imate dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije ili tijekom uzimanja ovog lijeka.

Upravljanje vozilima i strojevima
Omjjara može izazvati nuspojave koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima. Ako osjećate omaglicu ili Vam je zamagljen vid, nemojte upravljati vozilima ni raditi sa strojevima dok se te nuspojave ne povuku.

Omjjara sadrži laktozu i natrij
Omjjara sadrži laktozu (mliječni šećer). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se svom liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek Omjjara

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti
Preporučena početna doza lijeka Omjjara je 200 mg, a uzima se kroz usta jedanput na dan.

Ako imate jetrenih tegoba, liječnik Vam može preporučiti nižu dozu lijeka.
Ako se tijekom uzimanja lijeka Omjjara pojave određene nuspojave (kao što su neuobičajeno krvarenje ili nastanak modrica, proljev ili mučnina), liječnik Vam može preporučiti nižu dozu lijeka ili privremeno odnosno trajno prekinuti liječenje (pogledajte dio 4.).

Kako uzimati lijek
Uzmite lijek Omjjara svaki dan u isto vrijeme, uz obrok ili bez njega.

Koliko dugo uzimati lijek
Nastavite uzimati lijek Omjjara onoliko dugo koliko Vam liječnik kaže. Omjjara je namijenjena za dugoročno liječenje.

Liječnik će redovito kontrolirati Vaše stanje kako bi bio siguran da liječenje postiže željeni učinak.

Ako imate pitanja o tome koliko dugo trebate uzimati lijek Omjjara, razgovarajte sa svojim liječnikom.

Ako uzmete više lijeka Omjjara nego što ste trebali
Ako slučajno uzmete više lijeka Omjjara nego što Vam je liječnik propisao, **odmah se obratite svom liječniku.**

Ako ste zaboravili uzeti lijek Omjjara
Jednostavno uzmite sljedeću dozu sutradan u predviđeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Ako prestanete uzimati lijek Omjjara
Nemojte prestati uzimati lijek Omjjara bez prethodnog dogovora sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ako se pojavi bilo koja nuspojava koja Vas zabrinjava, **obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri**.

Ozbiljne nuspojave

Neke nuspojave mogu biti ozbiljne. Ako se pojavi bilo koja od sljedećih ozbiljnih nuspojava, odmah potražite liječničku pomoć prije nego što uzmete sljedeću planiranu dozu:

Vrlo česte nuspojave

Mogu se **javiti u više od 1 na 10** osoba:

- infekcije – znakovi ili simptomi mogu uključivati vrućicu, zimicu, kašalj, dišne tegobe, proljev, povraćanje, bol ili žarenje pri mokrenju
- nizak broj krvnih pločica (*trombocitopenija*), koji može dovesti do nastanka modrica ili krvarenja koje traje dulje nego inače ako se ozlijedite

Ostale nuspojave

Ostale moguće nuspojave uključuju sljedeće:

Vrlo česte nuspojave

Mogu se **javiti u više od 1 na 10** osoba:

- omaglica
- glavobolja
- kašalj
- proljev
- mučnina
- bol u trbuhu (*abdomenu*)
- slabost (*astenija*)
- umor

Česte nuspojave

Mogu se **javiti u do 1 na 10** osoba:

- nizak broj jedne vrste bijelih krvnih stanica (*neutropenija*), što može povećati rizik od infekcije
- nedostatak vitamina B1 (*tiamina*), koji može uzrokovati gubitak teka, nedostatak energije, razdražljivost
- utrnulost, trnci ili slabost u rukama, šakama, nogama ili stopalima (*periferna neuropatija*)
- neuobičajeno mravinjanje (*parestezije*)
- nesvjestica (*sinkopa*)
- osjećaj vrtnje (*vrtoglavica*)
- zamagljen vid
- iznenadno crvenilo lica, vrata ili gornjeg dijela prsnog koša (*navala crvenila*)
- lokalizirano potkožno krvarenje (*hematom*)
- nizak krvni tlak koji može dovesti do ošamućenosti pri ustajanju (*hipotenzija*)
- zatvor
- povraćanje
- osip (crvenilo, oticanje ili bolna koža)
- bol u zglobovima (*artralgija*)
- bol u udovima, šakama ili stopalima
- vrućica (*pireksija*)
- promjene u nalazima krvnih pretraga (*povišene vrijednosti alanin aminotransferaze* i *povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze*), koje mogu biti znak jetrenih tegoba

- modrice (*kontuzije*)

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako bilo koja od navedenih nuspojava postane **teška ili tegobna** ili ako primijetite bilo koju nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Omjjara

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici boce i kutiji iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnoj bočici radi zaštite od vlage. Ne uklanjati sredstvo za sušenje. Ne gutati sredstvo za sušenje. Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Omjjara sadrži

Djelatna tvar je momelotinib.

- Jedna filmom obložena tableta od 100 mg sadrži 100 mg momelotiniba u obliku momelotinibdiklorid hidrata.
- Jedna filmom obložena tableta od 150 mg sadrži 150 mg momelotiniba u obliku momelotinibdiklorid hidrata.
- Jedna filmom obložena tableta od 200 mg sadrži 200 mg momelotiniba u obliku momelotinibdiklorid hidrata.
- Druge pomoćne tvari su:
  Jezgra tablete: mikrokristalična celuloza, laktoza hidrat, natrijev škroboglikolat, vrsta A, magnezijev stearat, koloidni bezvodni silicijev dioksid i propilgalat.
  Ovojnica tablete: boja *Opadry II brown*, koja sadrži poli(vinilni alkohol), makrogole, titanijev dioksid (E171), talk, žuti željezov oksid (E172) i crveni željezov oksid (E172).

Pogledajte odlomak „Omjjara sadrži laktozu i natrij“ u dijelu 2.

Kako Omjjara izgleda i sadržaj pakiranja

Omjjara 100 mg filmom obložene tablete okrugle su, smeđe tablete, s podcrtanim slovom „M“ utisnutim s jedne strane i brojem „100“ s druge strane.

Omjjara 150 mg filmom obložene tablete trokutaste su, smeđe tablete, s podcrtanim slovom „M“ utisnutim s jedne strane i brojem „150“ s druge strane.

Omjjara 200 mg filmom obložene tablete smeđe su tablete u obliku kapsule, s podcrtanim slovom „M“ utisnutim s jedne strane i brojem „200“ s druge strane.

Omjjara filmom obložene tablete dolaze u bijeloj bočici zatvorenoj zaštitnim slojem i zatvaračem sigurnim za djecu. Jedna bočica sadrži 30 tableta, silika-gel kao sredstvo za sušenje i poliesterski umetak, a zapakirana je u kartonsku kutiju.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

България
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Тел.: + 359 80018205

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

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

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

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

Ελλάδα
GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

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

France
Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44

Lietuva
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 370 80000334

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

Magyarország
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel.: + 36 80088309

Malta
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 356 80065004

Nederland
GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)33 2081100

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

Portugal
GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00

diam@gsk.com

Hrvatska
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

FI.PT@gsk.com

România
GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Tel: + 40 800672524

Slovenija
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 386 80688869

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG

Ostali izvori informacija
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.