▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Omjjara 100 mg potahované tablety
Omjjara 150 mg potahované tablety
Omjjara 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Omjjara 100 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje monohydrát momelotinib-dihydrochloridu odpovídající 100 mg momelotinibu.

Pomocná látka se známým účinkem

50,8 mg monohydrátu laktózy v jedné tabletě.

Omjjara 150 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje monohydrát momelotinib-dihydrochloridu odpovídající 150 mg momelotinibu.

Pomocná látka se známým účinkem

76,1 mg monohydrátu laktózy v jedné tabletě.

Omjjara 200 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje monohydrát momelotinib-dihydrochloridu odpovídající 200 mg momelotinibu.

Pomocná látka se známým účinkem

101,5 mg monohydrátu laktózy v jedné tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Omjjara 100 mg potahované tablety

Hnědé kulaté tablety o průměru přibližně 8,7 mm, na jedné straně s vyraženým podtrženým „M“, na druhé straně s vyraženým „100“.

Omjjara 150 mg potahované tablety

Hnědé trojúhelníkové tablety o velikosti přibližně 10,5 × 10,9 mm, na jedné straně s vyraženým podtrženým „M“, na druhé straně s vyraženým „150“.

Omjjara 200 mg potahované tablety

Hnědé tablety ve tvaru tobolky o velikosti přibližně 7,3 × 15,4 mm, na jedné straně s vyraženým podtrženým „M“, na druhé straně s vyraženým „200“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Omjjara je indikován k léčbě splenomegalie nebo příznaků souvisejících s onemocněním u dospělých pacientů se středně závažnou až závažnou anémií, kteří mají primární myelofibrózu, myelofibrózu po polycythaemia vera nebo myelofibrózu po esenciální trombocytémii, a kteří dosud nebyli léčeni inhibitorem Janusových kináz (JAK) nebo byli léčeni ruxolitinibem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena a sledována lékaři, kteří mají zkušenosti s používáním protinádorových léčivých přípravků.

Dávkování

Přípravek Omjjara nemá být podáván v kombinaci s jinými inhibitory JAK.

Doporučená dávka je 200 mg jednou denně.

Před zahájením léčby, pravidelně během léčby a podle klinické indikace je třeba vyšetřit celkový krevní obraz a provést jaterní testy (viz bod 4.4).

Úprava dávkování
V případě hematologických a nehematologických toxicit (tabulka 1) je třeba zvážit úpravu dávkování.

Tabulka 1: Úprava dávky při výskytu nežádoucích účinků

Hematologické toxicity		
Trombocytopenie		**Úprava dávkování[a]**
Výchozí počet trombocytů	**Počet trombocytů**	
$\geq 100 \times 10^9$/l	20×10^9/l až $< 50 \times 10^9$/l	Snižte denní dávku o 50 mg z poslední podané dávky
	$< 20 \times 10^9$/l	Přerušte léčbu, dokud se trombocyty neobnoví na 50×10^9/l Léčbu přípravkem Omjjara znovu zahajte s denní dávkou o 50 mg nižší, než byla poslední podaná dávka[b]
$\geq 50 \times 10^9$/l až $< 100 \times 10^9$/l	$< 20 \times 10^9$/l	Přerušte léčbu, dokud se trombocyty neobnoví na 50×10^9/l Léčbu přípravkem Omjjara znovu zahajte s denní dávkou o 50 mg nižší, než byla poslední podaná dávka[b]
$< 50 \times 10^9$/l	$< 20 \times 10^9$/l	Přerušte léčbu, dokud se trombocyty nevrátí na výchozí hodnoty Léčbu přípravkem Omjjara znovu zahajte s denní dávkou o 50 mg nižší, než byla poslední podaná dávka[b]
Neutropenie		**Úprava dávkování[a]**
ANC $< 0{,}5 \times 10^9$/l		Přerušte léčbu až do ANC $\geq 0{,}75 \times 10^9$/l Léčbu přípravkem Omjjara znovu zahajte s denní dávkou o 50 mg nižší, než byla poslední podaná dávka[b]
Nehematologické toxicity		
Hepatotoxicita (pokud nejsou jiné zjevné příčiny)		**Úprava dávkování[a]**
ALT a/nebo AST > 5 × ULN (nebo > 5 × výchozí hodnoty, pokud je výchozí hodnota abnormální) a/nebo celkový bilirubin > 2 × ULN (nebo > 2 × výchozí hodnoty, pokud je výchozí hodnota abnormální)		Přerušte léčbu, dokud AST a ALT ≤ 2 × ULN nebo výchozí hodnoty a celkový bilirubin ≤ 1,5 × ULN nebo výchozí hodnoty Léčbu přípravkem Omjjara znovu zahajte s denní dávkou o 50 mg nižší, než byla poslední podaná dávka[b] Pokud se znovu objeví zvýšení ALT nebo AST > 5 × ULN, léčbu přípravkem Omjjara trvale ukončete
Jiné nehematologické		**Úprava dávkování[a]**
Stupeň 3 nebo vyšší[c] Stupeň 2 nebo vyšší[c] u krvácení		Léčbu přerušte, dokud toxicita neklesne na stupeň 1 nebo nižší (nebo výchozí hodnoty) Léčbu přípravkem Omjjara znovu zahajte s denní dávkou o 50 mg nižší, než byla poslední podaná dávka[b]

ANC = absolutní počet neutrofilů; ALT = alaninaminotransferáza; AST = aspartátaminotransferáza; ULN = horní hranice normálních hodnot.

[a] Léčbu znovu zahajte nebo zvyšujte až na počáteční dávkování, bude-li to klinicky vhodné.

[b] Léčbu můžete znovu zahájit dávkou 100 mg, pokud byla dříve podávána dávka 100 mg.

[c] Definice stupňů dle terminologických kritérií pro nežádoucí účinky podle Národního ústavu pro výzkum rakoviny v USA (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*; CTCAE).

U pacientů, kteří nejsou schopni tolerovat léčbu přípravkem Omjjara v dávce 100 mg jednou denně, je nutno léčbu ukončit.

Délka používání
Léčba může pokračovat tak dlouho, dokud poměr přínosů a rizik zůstává pro pacienty pozitivní, dle hodnocení ošetřujícího lékaře.

Vynechaná dávka
Pokud dojde k vynechání dávky přípravku Omjjara, další plánovanou dávku je třeba užít následující den. Nemají se užívat dvě dávky současně, aby se nahradila vynechaná dávka.

Zvláštní populace

Starší populace
U pacientů ve věku 65 let a starších není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin
U pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu >15 ml/min) není nutná úprava dávkování.

Podávání přípravku Omjjara nebylo studováno u pacientů s onemocněním ledvin v terminálním stadiu.

Porucha funkce jater
U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není doporučena úprava dávkování (viz bod 4.4). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugha) je doporučená počáteční dávka přípravku Omjjara 150 mg jednou denně (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Omjjara u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Omjjara je určen pouze k perorálnímu podání a může se užívat s jídlem nebo nalačno (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těhotenství a kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Infekce

U pacientů léčených přípravkem Omjjara se vyskytly infekce zahrnující závažné i smrtelné bakteriální a virové infekce (včetně infekce covid-19) (viz bod 4.8). Léčba přípravkem Omjjara nemá být zahájena u pacientů s aktivními infekcemi. Lékaři musí u pacientů užívajících přípravek Omjjara pečlivě sledovat známky a příznaky infekce (mimo jiné horečku, kašel, průjem, zvracení, nauzeu a bolest při močení) a ihned zahájit vhodnou léčbu.

Reaktivace hepatitidy B
U pacientů s chronickou hepatitidou B (HBV), kteří užívali inhibitory JAK včetně přípravku Omjjara, bylo hlášeno zvýšení virové nálože hepatitidy B (titr HBV DNA) s nebo bez souvisejícího zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST). Účinek přípravku Omjjara na replikaci viru u pacientů s chronickou infekcí hepatitidy B není znám. Pacienti s chronickou

hepatitidou B, kteří dostávají přípravek Omjjara, mají být léčeni a sledováni v souladu s klinickými pokyny pro hepatitidu B.

Trombocytopenie a neutropenie

U pacientů léčených přípravkem Omjjara byl pozorován nový nástup závažné trombocytopenie (stupně ≥ 3) a neutropenie (viz bod 4.8). Před zahájením léčby přípravkem Omjjara, pravidelně během léčby a podle klinické indikace je třeba vyšetřit celkový krevní obraz včetně počtu trombocytů. Může být nutné podávání přípravku přerušit nebo snížit jeho dávkování (viz bod 4.2).

Kontrola funkce jater

Jaterní testy mají být provedeny před zahájením léčby přípravkem Omjjara, pravidelně během léčby a podle klinické indikace. Pokud existuje podezření na zvýšení ALT, AST nebo bilirubinu v souvislosti s léčbou, může být nutné podávání přípravku přerušit nebo snížit jeho dávkování (viz bod 4.2).

Závažné kardiovaskulární nežádoucí příhody (MACE)

Ve velké randomizované studii tofacitinibu (další inhibitor JAK) s aktivní kontrolou byla u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších, kteří měli alespoň jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, u tofacitinibu ve srovnání s inhibitory faktoru nádorové nekrózy (TNF) pozorována vyšší míra výskytu MACE definovaných jako kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu (MI) a nefatální cévní mozková příhoda.

U pacientů užívajících přípravek Omjjara byly hlášeny případy výskytu MACE, nebyla však u nich stanovena příčinná souvislost. Před zahájením nebo pokračováním léčby přípravkem Omjjara je třeba zvážit přínosy a rizika pro daného pacienta, a to zejména u pacientů ve věku 65 let a starších, u pacientů, kteří v současnosti jsou nebo v minulosti byli dlouholetými kuřáky, a u pacientů s anamnézou aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění či jiných kardiovaskulárních rizikových faktorů.

Trombóza

Ve velké randomizované studii s tofacitinibem (další inhibitor JAK) s aktivní kontrolou byla u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších, kteří měli alespoň jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, u tofacitinibu ve srovnání s inhibitory TNF v závislosti na dávce pozorována vyšší míra výskytu žilních tromboembolických příhod (VTE) včetně hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE).

U pacientů užívajících přípravek Omjjara byly hlášeny případy výskytu DVT a PE. Nebyla však u nich stanovena příčinná souvislost. U pacientů s myelofibrózou léčených přípravkem Omjjara byl v klinických studiích výskyt tromboembolických příhod podobný u pacientů léčených přípravkem Omjjara jako u kontrolní skupiny. Před zahájením nebo pokračováním léčby přípravkem Omjjara je třeba zvážit přínosy a rizika pro daného pacienta, a to zejména u pacientů s kardiovaskulárními rizikovými faktory (viz také bod 4.4 Závažné kardiovaskulární nežádoucí příhody [MACE]).

Pacienti s příznaky trombózy mají být neodkladně vyšetřeni a vhodně léčeni.

Další primární malignity

Ve velké randomizované studii s tofacitinibem (další inhibitor JAK) s aktivní kontrolou byla u pacientů s revmatoidní artritidou ve věku 50 let a starších, kteří měli alespoň jeden další kardiovaskulární rizikový faktor, u tofacitinibu ve srovnání s inhibitory TNF pozorována vyšší míra výskytu malignit, zejména karcinomu plic, lymfomu a nemelanomového kožního karcinomu (NMSC).

U pacientů užívajících inhibitory JAK, včetně přípravku Omjjara, byly hlášeny případy výskytu

lymfomu a jiných malignit. Nebyla však u nich stanovena příčinná souvislost.

Interakce

Vzhledem k potenciálu přípravku Omjjara zvyšovat plazmatické koncentrace některých léčivých přípravků (např. senzitivních substrátů proteinu rezistence rakoviny prsu [BCRP; *sensitive breast cancer resistance protein*], jako je rosuvastatin a sulfasalazin), je třeba pacientky sledovat s ohledem na nežádoucí účinky při současném podávání (viz bod 4.5).

Současné podávání silných induktorů cytochromu P450 (CYP) 3A4 může vést ke snížení expozice přípravku Omjjara a následně k riziku snížené účinnosti. Proto se doporučuje další sledování klinických známek a příznaků myelofibrózy při současném podávání přípravku Omjjara a silných induktorů CYP3A4 (včetně, ale nikoli pouze: karbamazepinu, fenobarbitalu, fenytoinu a třezalky tečkované [*Hypericum perforatum*]) (viz bod 4.5).

Ženy v reprodukčním věku

Vzhledem k nejistotě, zda přípravek Omjjara může snižovat účinnost hormonální antikoncepce, mají ženy užívající perorální hormonální antikoncepci během léčby a nejméně 1 týden po poslední dávce přípravku Omjjara přidat bariérovou metodu antikoncepce (viz body 4.5 a 4.6).

Pomocné látky se známým účinkem

Přípravek Omjjara obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv jiných léčivých přípravků na momelotinib

Momelotinib je metabolizován několika enzymy cytochromu P (včetně CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, a CYP1A2) a aldehydoxidázou, přičemž CYP3A4 má největší příspěvek.

Silné induktory CYP3A4

Opakované dávky rifampicinu (600 mg denně po dobu 7 dnů) snížily C_{max} momelotinibu o 29,4 % a AUC_{inf} momelotinibu o 46,1 % ve srovnání s momelotinibem (200 mg v jedné dávce) plus jednou dávkou rifampicinu (600 mg), aby se zachytil indukční účinek rifampicinu. Současné podávání silných induktorů CYP3A4 může vést ke snížení expozice momelotinibu a následně k riziku nižší účinnosti. Proto se doporučuje další sledování klinických známek a příznaků myelofibrózy při současném podávání momelotinibu a silných induktorů CYP3A4 (včetně, ale nikoli pouze: karbamazepinu, fenobarbitalu, fenytoinu a třezalky tečkované [*Hypericum perforatum*]).

Opakované dávky rifampicinu (600 mg denně po dobu 7 dnů) nezměnily C_{max} momelotinibu a snížily AUC momelotinibu o 15,3 % ve srovnání se samotným momelotinibem (200 mg v jedné dávce), přičemž zachytily kombinovaný účinek indukce CYP3A4 a inhibice peptidů transportujících organické anionty (OATP)1B1 a OATP1B3. Momelotinib může být podáván současně s rifampicinem bez úpravy dávky.

Transportéry

Momelotinib je substrátem transportérů OATP1B1 a OATP1B3. Současné podávání s jednou dávkou

rifampicinu zachycující inhibiční účinek na OATP1B1/1B3, středně výrazně zvýšilo expozici momelotinibu (C_{max} o 40,4 % a AUC_{inf} o 57,1 %). Proto se doporučuje opatrnost a sledování nežádoucích účinků při současném užívání inhibitorů OATP1B1/1B3, včetně cyklosporinu.

Účinky momelotinibu na jiné léčivé přípravky

Transportéry

Momelotinib je inhibitor BCRP *in vitro*. Současné podání jedné dávky rosuvastatinu v dávce 10 mg (substrát BCRP) s opakovanými dávkami momelotinibu (200 mg jednou denně) zvýšilo C_{max} rosuvastatinu 3,2násobně a AUC 2,7násobně, což může zvýšit riziko nežádoucích účinků rosuvastatinu. T_{max} a $t_{1/2}$ rosuvastatinu zůstaly nezměněny. Momelotinib může zvýšit expozici jiným citlivým substrátům BCRP, včetně sulfasalazinu.

Momelotinib může inhibovat P-gp (P-glykoprotein) ve střevě a zvyšovat expozici substrátům P-gp. Proto se při podávání momelotinibu se substráty P-gp s úzkým terapeutickým indexem doporučuje opatrnost.

Momelotinib může inhibovat transportér organických kationtů 1 (OCT1). Aktivní metabolit momelotinibu, M21, může inhibovat transportér multilékové a toxinové extruze 1 (MATE1). Momelotinib a M21 nebyly hodnoceny z hlediska inhibice MATE2-K. Proto se při podávání momelotinibu s citlivými substráty OCT1, MATE1 a MATE2-K (např. metformin) doporučuje opatrnost.

Substráty CYP450

Momelotinib může indukovat CYP1A2 a CYP2B6 a může inhibovat CYP2B6. Proto je třeba současně s momelotinibem podávat substráty s úzkým terapeutickým indexem nebo citlivé substráty CYP1A2 (např. theofylin, tizanidin) nebo CYP2B6 (např. cyklofosfamid) s opatrností.

Hormonální antikoncepce

Opakované dávky momelotinibu neměly žádný vliv na expozici midazolamu, citlivého substrátu CYP3A. Nelze však zcela vyloučit riziko indukce jiných enzymů regulovaných pregnanovým X receptorem (PXR) kromě CYP3A4 a účinnost současného podávání perorální antikoncepce může být snížena (viz body 4.4 a 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy v reprodukčním věku / antikoncepce

Ženy v reprodukčním věku mají být poučeny, aby se během léčby přípravkem Omjjara vyvarovaly otěhotnění. V současné době není známo, zda přípravek Omjjara může snižovat účinnost systémově působící hormonální antikoncepce, proto mají ženy užívající systémově působící hormonální antikoncepci během léčby a nejméně 1 týden po poslední dávce přípravku Omjjara přidat bariérovou metodu antikoncepce (viz body 4.4 a 4.5).

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o podávání momelotinibu těhotným ženám. Studie na zvířatech prokázaly embryofetální toxicitu při expozici nižší, než jaká je expozice u člověka při doporučené dávce (viz bod 5.3). Na základě mechanismu účinku může přípravek Omjjara způsobit poškození plodu. Bylo prokázáno, že přípravek Omjjara jako inhibitor JAK způsobuje při klinicky relevantních expozicích embryofetální mortalitu a teratogenitu u březích potkanů a králíků. Přípravek Omjjara je během těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3). Pokud pacientka léčivý přípravek Omjjara užívá během těhotenství nebo během jeho užívání otěhotní, musí přerušit léčbu

a je třeba ji upozornit na potenciální riziko pro plod.

Kojení

Není známo, zda jsou momelotinib/metabolity vylučovány do lidského mateřského mléka. Momelotinib byl po nakojení od léčených samic přítomen u mláďat potkanů, přičemž měl na potomky nežádoucí účinky (viz bod 5.3). Nelze vyloučit riziko pro kojené dítě. Přípravek Omjjara je v období kojení kontraindikován (viz bod 4.3).

Fertilita

Nejsou dostupné údaje o vlivu momelotinibu na mužskou nebo ženskou fertilitu. Ve studiích na zvířatech momelotinib snížil reprodukční schopnost samců a samic potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Omjjara může mít malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Může se objevit závrať nebo rozmazané vidění. Pacienti, u nichž se po užití přípravku Omjjara objeví závrať nebo rozmazané vidění, musí při řízení nebo obsluhování strojů postupovat s opatrností (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost přípravku Omjjara, hodnocená ve třech randomizovaných multicentrických studiích s aktivní kontrolou u dospělých s myelofibrózou (MOMENTUM, SIMPLIFY-1 a SIMPLIFY-2), je uvedena níže (tabulka 2). Mezi pacienty léčenými přípravkem Omjjara v denní dávce 200 mg v randomizovaném období léčby v klinických studiích (n = 448) byly nejčastějšími nežádoucími účinky průjem (23 %), trombocytopenie (21 %), nauzea (17 %), bolest hlavy (13 %), závrať (13 %), únava (12 %), astenie (11 %), bolest břicha (11 %) a kašel (10 %).

Nejčastějším závažným nežádoucím účinkem (≥ stupeň 3) byla trombocytopenie (11 %). Nejčastějším nežádoucím účinkem vedoucím k ukončení léčby přípravkem Omjjara byla trombocytopenie (2 %). Nejčastějším nežádoucím účinkem vyžadujícím snížení dávky a/nebo přerušení léčby byla trombocytopenie (7 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly zjištěny u 448 pacientů užívajících přípravek Omjjara v průběhu klinických studií s mediánem doby trvání 24 týdnů (viz bod 5.1). Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů (SOC) dle MedDRA a podle četnosti výskytu. V každé skupině rozdělené dle četnosti výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Četnosti výskytu jsou definovány takto:

Velmi časté: ≥ 1/10
Časté: ≥ 1/100 až < 1/10
Méně časté: ≥ 1/1 000 až < 1/100
Vzácné: ≥ 1/10 000 až < 1/1 000

Tabulka 2: Přehled nežádoucích účinků hlášených ve studiích fáze 3 u dospělých s myelofibrózou

Třída orgánových systémů (SOC)	Nežádoucí účinek	Četnost výskytu
Infekce a infestace	Infekce močových cest, infekce horních cest dýchacích, pneumonie,	Časté

	nazofaryngitida, covid-19, cystitida, bronchitida, orální herpes, sinusitida, herpes zoster, celulitida, infekce dýchacích cest, sepse, infekce dolních cest dýchacích, orální kandidóza, kožní infekce, gastroenteritida	
	pneumonie způsobená covidem-19	Méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie[a]	Velmi časté
	Neutropenie[b]	Časté
Poruchy metabolismu a výživy	Nedostatek vitaminu B1	Časté
Poruchy nervového systému	Závrať, bolest hlavy	Velmi časté
	Synkopa, periferní neuropatie[c], parestezie	Časté
Poruchy oka	Rozmazané vidění	Časté
Poruchy ucha a labyrintu	Vertigo	Časté
Cévní poruchy	Hypotenze, hematom, zrudnutí	Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel	Velmi časté
Gastrointestinální poruchy	Průjem, bolest břicha, nauzea	Velmi časté
	Zvracení, zácpa	Časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie, bolest v končetině	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie, únava	Velmi časté
	Pyrexie	Časté
Vyšetření	Zvýšená hladina alaninaminotransferázy (ALT), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST)	Časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Pohmožděniny	Časté

[a] Trombocytopenie zahrnuje snížení počtu trombocytů.
[b] Neutropenie zahrnuje snížení počtu neutrofilů.
[c] Periferní neuropatie zahrnuje periferní senzorickou neuropatii, periferní motorickou neuropatii, periferní neuropatii, periferní senzorimotorickou neuropatii, neuralgii a polyneuropatii.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

Ve třech randomizovaných klinických studiích byly nejčastějšími infekcemi infekce močových cest (6 %), infekce horních cest dýchacích (4,9 %), pneumonie (3,6 %), nazofaryngitida (2,9 %), covid-19 (2,7 %), cystitida (2,7 %), bronchitida (2,5 %) a orální herpes (2,5 %). Většina infekcí byla mírná nebo středně závažná, nejčastějšími hlášenými závažnými infekcemi (≥ stupně 3) byly pneumonie, sepse, infekce močových cest, celulitida, pneumonie způsobená covidem-19, covid-19, herpes zoster, cystitida a kožní infekce. Podíl pacientů, kteří ukončili léčbu z důvodu infekce, byl 2 % (9/448). Fatální infekce byly hlášeny u 2,2 % (10/448) pacientů (nejčastěji hlášené byly covid-19 a pneumonie způsobená covidem-19).

Trombocytopenie

Ve třech randomizovaných klinických studiích se u 21 % (94/448) pacientů léčených přípravkem Omjjara vyskytla trombocytopenie; u 12 % (54/448) pacientů léčených přípravkem Omjjara se vyskytla závažná trombocytopenie (≥ stupeň 3). Podíl pacientů, kteří ukončili léčbu z důvodu trombocytopenie, byl 2,5 % (11/448).

Periferní neuropatie

Ve třech randomizovaných klinických studiích se u 8,7 % (39/448) pacientů léčených přípravkem Omjjara vyskytla periferní neuropatie. Většina případů byla mírná nebo středně závažná, jeden z 39 případů byl závažný (≥ stupeň 3). Podíl pacientů, kteří ukončili léčbu z důvodu periferní neuropatie, byl 0,7 % (3/448).

Zvýšená ALT/AST

Ve třech randomizovaných klinických studiích se vyskytlo nové nebo zhoršující se zvýšení ALT a AST (všechny stupně) u 20 % (88/448) resp. 20 % (90/448) pacientů léčených přípravkem Omjjara; zvýšení aminotransferáz stupně 3 a 4 se vyskytlo u 1,1 % (5/448) resp. 0,2 % (1/448) pacientů. Reverzibilní poškození jater vyvolané lékem bylo hlášeno u pacientů s myelofibrózou léčených přípravkem Omjjara v klinických studiích.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

V případě podezření na předávkování je třeba sledovat, zda pacient nevykazuje známky nebo příznaky vzniku nežádoucích reakcí nebo účinků, a okamžitě přijmout vhodná opatření standardní péče. Další léčba se doporučuje podle klinické indikace. Neočekává se, že by hemodialýza zvyšovala eliminaci momelotinibu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkináz. ATC kód: dosud nepřidělen

Mechanismus účinku

Momelotinib a jeho hlavní lidský cirkulující metabolit (M21) jsou inhibitory divokého typu Janusovy kinázy 1 a 2 (JAK1/JAK2) a mutačně aktivované $JAK2^{V617F}$, které se podílejí na signalizaci řady cytokinů a růstových faktorů důležitých pro krvetvorbu a imunitní funkce. JAK1 a JAK2 rekrutují a aktivují proteiny STAT (*signal transducer and activator of transcription*), které řídí transkripci genů ovlivňujících zánět, krvetvorbu a imunitní regulaci. Myelofibróza je myeloproliferativní nádorové onemocnění související s konstitutivní aktivací a dysregulací signalizace JAK, která přispívá ke zvýšené zánětlivé reakci a hyperaktivaci receptoru aktivinu A typu 1 (ACVR1), známého také jako aktivinová receptor-like kináza 2 (ALK-2). Kromě toho jsou momelotinib a M21 přímými inhibitory ACVR1, který dále reguluje expresi hepcidinu v játrech, což vede ke zvýšené dostupnosti železa a produkci červených krvinek. Momelotinib a M21 potenciálně inhibují další kinázy, jako jsou další členové rodiny JAK, inhibitor κB kinázy (IKK), kináza 1 asociovaná s receptorem interleukinu-1 (IRAK1) a další.

Farmakodynamické účinky

Momelotinib inhibuje cytokiny indukovanou fosforylaci STAT3 v plné krvi pacientů s myelofibrózou a inhibuje hepcidin. K maximální inhibici fosforylace STAT3 došlo za 2 hodiny po podání momelotinibu, přičemž inhibice přetrvávala nejméně 6 hodin. Během 24týdenní studie bylo u pacientů s myelofibrózou pozorováno po podání momelotinibu akutní a trvalé snížení cirkulujícího

hepcidinu spojené se zvýšenými hladinami železa a hemoglobinu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost momelotinibu při léčbě pacientů s myelofibrózou byla hodnocena ve dvou randomizovaných studiích fáze 3, MOMENTUM a SIMPLIFY-1.

Pacienti s myelofibrózou, kteří byli léčeni ruxolitinibem
MOMENTUM byla dvojitě zaslepená studie fáze 3 s aktivní kontrolou, s randomizací v poměru 2:1, která zahrnovala 195 symptomatických a anemických pacientů s myelofibrózou, kteří byli předtím léčeni inhibitorem JAK. Všichni pacienti dostávali ruxolitinib a 3,6 % pacientů dostávalo také fedratinib; předchozí léčba inhibitory JAK trvala ≥ 90 dní nebo ≥ 28 dní, pokud byla léčba přerušena z důvodu potřeby transfuze červených krvinek nebo z důvodu trombocytopenie, anémie nebo hematomu stupně 3 nebo 4. Pacienti byli léčeni přípravkem Omjjara 200 mg jednou denně nebo danazolem 300 mg dvakrát denně po dobu 24 týdnů, poté následovala nezaslepená léčba přípravkem Omjjara. Dvěma primárními cílovými parametry účinnosti byly procento pacientů se snížením celkového skóre symptomů (TSS; *total symptom score*) o 50 % nebo více od výchozí hodnoty do 24. týdne (měřeno pomocí formuláře pro hodnocení symptomů myelofibrózy [MFSAF; *Myelofibrosis Symptom Assessment Form*] v4.0) a procento pacientů, kteří byli ve 24. týdnu nezávislí na transfuzích (TI; *transfusion independent*) (definované jako absence transfuzí a všechny hodnoty hemoglobinu ≥ 8 g/dl během 12 týdnů před 24. týdnem). Klíčovým sekundárním cílovým parametrem bylo procento subjektů se zmenšením objemu sleziny o ≥ 35 % ve 24. týdnu oproti výchozí hodnotě.

Podle kritérií způsobilosti byli pacienti symptomatičtí s hodnotou MFSAF TSS ≥ 10 bodů při screeningu (průměrný MFSAF TSS 27 při výchozím měření) a anemičtí s hodnotami hemoglobinu (Hb) < 10 g/dl. Deník MFSAF zachycoval základní příznaky MF: noční pocení, břišní diskomfort, bolest pod levým žebrem, únavu, časnou sytost, pruritus a bolest kostí. Položka inaktivity byla vyloučena z výpočtu TSS. Každý z příznaků MFSAF v.4.0 byl měřen na stupnici od 0 (chybí) do 10 (nejhorší, jaký si lze představit). Pacienti způsobilí pro zařazení do studie museli mít na začátku studie zvětšenou slezinu a minimální výchozí počet trombocytů na úrovni 25×10^9/l.

Pacienti byli předtím léčeni inhibitory JAK s mediánem doby 99 týdnů. Medián věku byl 71 let (rozmezí 38 až 86 let); 79 % pacientů bylo ve věku 65 a více let, 31 % bylo ve věku 75 a více let a 63 % tvořili muži. Šedesát čtyři procent (64 %) pacientů mělo primární myelofibrózu, 19 % myelofibrózu po polycythaemia vera a 17 % myelofibrózu po esenciální trombocytémii. Pět procent (5 %) pacientů spadalo do rizikové kategorie intermediate-1, 57 % do kategorie intermediate-2 a 35 % bylo vysoce rizikových, určeno dynamickým mezinárodním prognostickým skórovacím systémem (DIPSS; *Dynamic International Prognostic Scoring System*). Šestnáct procent (16 %) pacientů mělo závažnou trombocytopenii (definovanou počtem trombocytů nižším než 50×10^9/l). Čtyřicet osm procent (48 %) pacientů mělo závažnou anémii (definovanou výchozími hladinami Hb < 8 g/dl). Během 8 týdnů před zařazením do studie podstoupilo 79 % pacientů transfuzi červených krvinek. Na začátku studie bylo 13 % pacientů léčených přípravkem Omjjara, resp. 15 % pacientů léčených danazolem nezávislých na transfuzích (absence transfuzí a hladina hemoglobinu ≥ 8 g/dl po dobu 12 týdnů před podáním dávky). Výchozí medián hladin Hb byl 8,0 g/dl (rozmezí 3,8 g/dl až 10,7 g/dl) a medián počtu trombocytů byl 96×10^9/l (rozmezí 24×10^9/l až 733×10^9/l). Výchozí medián hmatné délky sleziny byl 11,0 cm pod levým okrajem žeber; medián objemu sleziny (měřeného pomocí magnetické rezonance [MRI] nebo počítačové tomografie [CT]) byl 2 105 cm^3 (rozmezí 609 až 9 717 cm^3).

Ve 24. týdnu dosáhlo významně vyšší procento pacientů léčených přípravkem Omjjara snížení TSS o 50 % nebo více oproti výchozí hodnotě (superiorita, jeden z primárních cílových parametrů) a zmenšení objemu sleziny o 35 % nebo více oproti výchozí hodnotě (superiorita, jeden ze sekundárních cílových parametrů) (tabulka 3).

Tabulka 3: Procento pacientů, kteří dosáhli snížení symptomů a zmenšení objemu sleziny ve 24. týdnu (MOMENTUM)

	Omjjara (n = 130)	**Danazol** (n = 65)
Pacienti se snížením TSS o 50 % nebo více, n (%)	32 (25 %)	6 (9 %)
Léčebný rozdíl[a] (95% CI)	16 % (6, 26)	
p-hodnota (superiorita)	0,0095	
Pacienti se zmenšením objemu sleziny o 35 % nebo více, n (%)	29 (22 %)	2 (3 %)
Léčebný rozdíl[a] (95% CI)	18 % (10, 27)	
p-hodnota (superiorita)	0,0011	

TSS = celkové skóre příznaků; CI = interval spolehlivosti.
[a] Superiorita založená na stratifikovaném CochranMantelHaenszelově testu.

Numericky vyšší procento pacientů léčených přípravkem Omjjara (30 %; 39/130) dosáhlo nezávislosti na transfuzích (definované jako absence transfuzí a hladina Hb ≥ 8 g/dl po dobu 12 týdnů před 24. týdnem) ve srovnání s 20 % (13/65) u danazolu ve 24. týdnu.

Pacienti s myelofibrózou, kteří doposud nebyli léčeni inhibitorem JAK
SIMPLIFY-1 byla dvojitě zaslepená randomizovaná studie s aktivní kontrolou zahrnující 432 pacientů s myelofibrózou, kteří doposud nebyli léčeni inhibitorem JAK. Post-hoc analýzy byly provedeny v podskupině 181 pacientů se středně závažnou až závažnou anémií (Hb < 10 g/dl). Pro tuto podskupinu jsou uvedeny základní charakteristiky a výsledky účinnosti.

V celkové populaci bylo primárním cílovým parametrem účinnosti procento pacientů, kteří dosáhli zmenšení objemu sleziny (o 35 % nebo více) ve 24. týdnu. Sekundární cílové parametry zahrnovaly modifikovaný formulář pro hodnocení symptomů myeloproliferativních nádorových onemocnění (MPN-SAF; *Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form*), četnost odpovědi TSS ve 24. týdnu (definované jako procento pacientů se snížením TSS o 50 % nebo více od výchozí hodnoty do 24. týdne) a nezávislost na transfuzích ve 24. týdnu (definovaná jako absence transfuzí a všechny hodnoty Hb ≥ 8 g/dl během 12 týdnů před 24. týdnem).

Podle kritérií způsobilosti byla odpověď pacienta na TSS měřena modifikovaným deníkem MPN-SAF v2.0 (průměr MPN-SAF TSS 19 při výchozím měření). Položka inaktivity byla vyloučena z výpočtu TSS. Pacienti způsobilí pro zařazení do studie museli mít na začátku studie zvětšenou slezinu a minimální výchozí počet trombocytů na úrovni 50×10^9/l.

U anemické podskupiny byl medián věku 68 let (rozmezí 25 až 86 let), kde 67 % pacientů bylo ve věku 65 a více let, 19 % bylo ve věku 75 a více let a 59 % tvořili muži. Šedesát tři procent (63 %) pacientů mělo primární myelofibrózu, 13 % myelofibrózu po polycythaemia vera a 24 % myelofibrózu po esenciální trombocytémii. Čtyři procenta (4 %) pacientů spadala do rizikové kategorie intermediate-1, 25 % do kategorie intermediate-2 a 71 % bylo vysoce rizikových, stanoveno mezinárodním prognostickým skórovacím systémem (IPSS; *International Prognostic Scoring System*). V této studii mělo 42 % pacientů středně závažnou až závažnou anémii (definovanou výchozí hladinou Hb < 10 g/dl). Během 8 týdnů před zařazením do studie podstoupilo 55 % pacientů transfuzi červených krvinek. Na začátku studie bylo 29 % pacientů léčených přípravkem Omjjara, resp. 44 % pacientů léčených ruxolitinibem nezávislých na transfuzích (absence transfuzí a hladina hemoglobinu ≥ 8 g/dl po dobu 12 týdnů před podáním dávky). Výchozí medián hladiny Hb byl 8,8 g/dl (rozmezí 6 g/dl až 10 g/dl) a výchozí medián počtu trombocytů byl 193×10^9/l (rozmezí 54×10^9/l až $2\,865 \times 10^9$/l). Výchozí medián hmatné délky sleziny byl 12,0 cm pod levým okrajem žeber; medián objemu sleziny (měřeného pomocí MRI nebo CT) byl 1 843 cm^3 (rozmezí 352 až 9 022 cm^3). Výchozí charakteristiky u celkové populace byly podobné jako u podskupiny s anémií, s výjimkou závažnosti anémie a požadavků na transfuze.

Pacienti byli léčeni přípravkem Omjjara 200 mg jednou denně nebo upravenou dávkou ruxolitinibu dvakrát denně po dobu 24 týdnů, poté následoval přechod na nezaslepenou léčbu přípravkem Omjjara, aniž by dávky ruxolitinibu byly snižovány postupně. Účinnost přípravku Omjjara ve studii SIMPLIFY-1 byla založena na post-hoc analýze zmenšení objemu sleziny (o 35 % nebo více) u podskupiny pacientů s anémií (hodnota Hb < 10 g/dl) (tabulka 4). V této podskupině dosáhlo ve 24. týdnu numericky nižší procento pacientů léčených přípravkem Omjjara (25 %) ve 24. týdnu snížení TSS o 50 % nebo více ve srovnání s ruxolitinibem (36 %).

Tabulka 4: Procento pacientů, kteří dosáhli zmenšení objemu sleziny ve 24. týdnu u anemické podskupiny (SIMPLIFY-1)

	Omjjara **n = 86**	**Ruxolitinib** **n = 95**
Pacienti se zmenšením objemu sleziny o 35 % nebo více, n (%) (95% CI)	27 (31 %) (22, 42)	31 (33 %) (23, 43)

V celkové populaci bylo procento pacientů, kteří ve 24. týdnu dosáhli 35% nebo většího zmenšení objemu sleziny (non-inferiorita, primární cílový parametr) oproti výchozí hodnotě, 27 % u přípravku Omjjara a 29 % u ruxolitinibu (rozdíl v léčbě 9 %; 95% CI: 2, 16, p-hodnota = 0,014).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Omjjara u všech podskupin pediatrické populace při léčbě myelofibrózy (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Momelotinib se po perorálním podání rychle vstřebává a maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) je dosaženo do 3 hodin po podání, přičemž plazmatická expozice se zvyšuje méně, než by bylo úměrné dávce, zejména při dávkách nad 200 mg. V klinické studii při dávce 200 mg jednou denně je u pacientů s myelofibrózou v ustáleném stavu průměrná hodnota C_{max} momelotinibu (%CV) 479 ng/ml (61 %) a AUC_{tau} je 3 288 ng × h/ml (60 %).

Při podání po jídle s nízkým obsahem tuku a po jídle s vysokým obsahem tuku u zdravých dobrovolníků byla ve srovnání s podáním nalačno C_{max} momelotinibu o 38 %, resp. 28 % vyšší a AUC o 16 %, resp. 28 % vyšší. Tyto změny v expozici nebyly klinicky významné.

Distribuce

Vazba momelotinibu na plazmatické proteiny dosahuje u lidí přibližně 91 %. Na základě populační farmakokinetiky dosahoval průměrný zdánlivý distribuční objem momelotinibu v ustáleném stavu u pacientů s myelofibrózou, kteří dostávali momelotinib v dávce 200 mg jednou denně, 984 l, což ukazuje na rozsáhlou tkáňovou distribuci.

Biotransformace

Na základě *in vitro* hodnocení je momelotinib metabolizován několika enzymy cytochromu P (včetně CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP1A2). Při tvorbě aktivního metabolitu M21 dochází k biotransformaci enzymy CYP a následnému metabolickému zpracování aldehydoxidázou.

Eliminace

Po perorálním podání 200 mg momelotinibu byl průměrný terminální poločas ($t_{½}$) momelotinibu přibližně 4 až 8 hodin; poločas M21 byl podobný. Na základě klinické stude byla zdánlivá celková clearance (Cl/F) momelotinibu u pacientů s myelofibrózou 103 l/h.

Momelotinib je eliminován převážně metabolismem a následně je vylučován do stolice. Po jednorázové perorální dávce ^{14}C-značeného momelotinibu podané zdravým mužům bylo 69 % radioaktivity vyloučeno stolicí (13 % dávky jako nezměněný momelotinib) a 28 % močí (< 1 % dávky jako nezměněný momelotinib).

Hodnocení interakčního potenciálu léčivého přípravku *in vitro* (viz také bod 4.5)

Vliv momelotinibu na jiné léčivé přípravky

Vliv momelotinibu na UDP-glukuronosyltransferázu (UGT)
Momelotinib je v klinicky relevantních koncentracích inhibitorem UGT1A1 a UGT1A9, ale klinický význam této skutečnosti není znám. Momelotinib a jeho hlavní cirkulující metabolit nejsou v klinicky relevantních koncentracích inhibitory ostatních izoforem (UGT1A3/4/6 a 2B7).

Vliv momelotinibu na enzymy CYP450
V klinicky relevantních koncentracích nepředstavuje momelotinib ani jeho hlavní cirkulující metabolit M21 riziko inhibice CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6.

Vliv momelotinibu na lékové transportéry
Údaje *in vitro* ukazují, že momelotinib v klinicky relevantních koncentracích inhibuje OCT1 a jeho aktivní metabolit M21 inhibuje MATE1. Momelotinib ani M21 nebyly hodnoceny z hlediska inhibice MATE2-K.

Údaje *in vitro* ukazují, že momelotinib ani jeho hlavní metabolit M21 neinhibují v klinicky relevantních koncentracích následující transportéry: transportéry organických aniontů 1 a 3 (OAT1, OAT3) a OCT2.

Účinek momelotinibu na hormonální antikoncepci
Opakované dávky momelotinibu neměly žádný vliv na expozici midazolamu, citlivého substrátu CYP3A. Nelze však zcela vyloučit riziko indukce jiných enzymů regulovaných pregnanovým X receptorem (PXR) kromě CYP3A4 a účinnost současného podávání perorální antikoncepce může být snížena (viz body 4.4 a 4.5).

Zvláštní populace

Věk, tělesná hmotnost, pohlaví a rasa
Pohlaví a rasa (běloši vs Asijci) nemají klinicky významný vliv na farmakokinetiku momelotinibu na základě údajů o expozici (AUC) u zdravých jedinců. Výsledky průzkumu populační farmakokinetické analýzy u pacientů neprokázaly žádný vliv věku, tělesné hmotnosti nebo pohlaví na farmakokinetiku momelotinibu.

Porucha funkce jater
AUC momelotinibu se u jedinců se středně těžkou (třída B dle Childa a Pugha) a těžkou (třída C dle Childa a Pugha) poruchou funkce jater zvýšila o 8 %, resp. 97 % ve srovnání s jedinci s normální funkcí jater (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Karcinogenita a mutagenita

Momelotinib nebyl karcinogenní u myší a potkanů při expozicích až 12 a 17násobku klinické expozice při dávce 200 mg jednou denně na základě kombinované AUC momelotinibu a hlavního lidského aktivního metabolitu M21 (minimálně tvořeného u myší, potkanů a králíků).

Výsledky řady testů *in vitro* a *in vivo* na genové mutace a chromozomální aberace neprokázaly, že by momelotinib byl mutagenní nebo genotoxický.

Reprodukční toxicita

Fertilita
Ve studiích fertility byl momelotinib podáván perorálně potkaním samcům a samicím.

U potkaních samců snižoval momelotinib koncentraci a pohyblivost spermií a snižoval hmotnost varlat a semenných váčků při dávkách 25 mg/kg/den a vyšších (expozice 13násobně vyšší než expozice odpovídající doporučené dávce 200 mg denně na základě kombinované AUC momelotinibu a M21), což vedlo ke snížení fertility při dávce 68 mg/kg/den.

U potkaních samic bylo pozorováno utlumení funkce vaječníků při dávce 68 mg/kg/den a snížený počet zabřeznutí, zvýšené preimplantační a postimplantační ztráty s celkovou ztrátou vrhu u většiny zvířat při dávkách 25 a 68 mg/kg/den. Expozice bez nežádoucích účinků dosahuje u potkaních samců a samic 5 mg/kg/den, což odpovídá přibližně trojnásobku doporučené dávky 200 mg denně (na základě kombinované AUC momelotinibu a M21).

Těhotenství
V reprodukčních studiích na zvířatech způsobilo perorální podávání momelotinibu březím potkaním samicím v období organogeneze mateřskou toxicitu při dávce 12 mg/kg/den a bylo spojeno s úmrtím embrya, viscerálními malformacemi a sníženou tělesnou hmotností plodu; při dávkách 6 a 12 mg/kg/den (přibližně 3,5násobek doporučené dávky 200 mg denně na základě kombinované AUC momelotinibu a M21) byly pozorovány změny na kostře. Při dávce 2 mg/kg/den nebyly pozorovány žádné účinky na vývoj embrya či plodu při expozici odpovídající doporučené dávce 200 mg (na základě kombinované AUC momelotinibu a M21).

U březích králičích samic způsobilo perorální podávání momelotinibu v období organogeneze závažnou mateřskou toxicitu a známky embryo-fetální toxicity (snížení tělesné hmotnosti plodu, opožděná osifikace kostí a potrat) při dávce 60 mg/kg/den při expozici nižší, než odpovídá doporučené dávce 200 mg (na základě kombinované AUC momelotinibu a M21).

Ve studii pre- a postnatálního vývoje byl potkaním samicím perorálně podáván momelotinib od zabřeznutí do konce laktace. Při dávkách 6 a 12 mg/kg/den byla pozorováním potvrzena mateřská toxicita, embryoletalita a snížená tělesná hmotnost při vrhu. Přežití mláďat od narození do 4. dne laktace bylo významně sníženo při dávce 12 mg/kg/den při expozici podobné nebo nižší než je expozice při doporučené dávce (na základě kombinované AUC momelotinibu a M21), a proto byl snížený počet přeživších mláďat považován za přímý účinek momelotinibu v důsledku expozice mlékem.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza

Monohydrát laktózy
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Propyl-gallát

Potahová vrstva tablety

Polyvinylalkohol
Makrogol 3350
Oxid titaničitý (E 171)
Mastek
Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Neodstraňujte vysoušedlo. Vysoušedlo nepolykejte. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Krabička obsahuje jednu bílou lahvičku z HDPE (polyethylen o vysoké hustotě) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem a indukčně zataveným hliníkovým těsněním. Jedna lahvička obsahuje 30 potahovaných tablet, silikagelové vysoušedlo a smotek z polyesteru.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

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

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

25. 01. 2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.