

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OMJJARA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg**

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**OMJJARA Comprimido Recubierto 100mg
OMJJARA Comprimido Recubierto 150mg
OMJJARA Comprimido Recubierto 200mg
(Momelotinib)****1. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA****OMJJARA COMPRIMIDO RECUBIERTO 100MG**

Cada comprimido recubierto contiene momelotinib dihidrocloruro monohidrato equivalente a 100 mg de momelotinib.

Excipiente con efecto conocido 50,8 mg de lactosa monohidrato por comprimido.

OMJJARA COMPRIMIDO RECUBIERTO 150MG

Cada comprimido recubierto contiene momelotinib dihidrocloruro monohidrato equivalente a 150 mg de momelotinib.

Excipiente con efecto conocido 76,1 mg de lactosa monohidrato por comprimido.

OMJJARA COMPRIMIDO RECUBIERTO 200MG

Cada comprimido recubierto contiene momelotinib dihidrocloruro monohidrato equivalente a 200 mg de momelotinib.

Excipiente con efecto conocido 101,5 mg de lactosa monohidrato por comprimido.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 5.1

2. FORMA FARMACÉUTICA**OMJJARA COMPRIMIDO RECUBIERTO 100MG**

Los comprimidos de momelotinib, 100 mg, son comprimidos recubiertos, redondos, de color marrón, grabados con una M subrayada en una cara y “100” en la otra.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OMJJARA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg**

OMJJARA COMPRIMIDO RECUBIERTO 150MG

Los comprimidos de momelotinib, 150 mg, son comprimidos recubiertos, de color marrón, con forma triangular, grabados con una M subrayada en una cara y “150” en la otra.

OMJJARA COMPRIMIDO RECUBIERTO 200MG

Los comprimidos de momelotinib, 200 mg, son comprimidos recubiertos, de color marrón, con forma de cápsula, grabados con una M subrayada en una cara y “200” en la otra.

3. INFORMACIÓN CLÍNICA**3.1. Indicaciones terapéuticas**

Omjjara está indicado para el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con anemia de moderada a grave que padecen mielofibrosis primaria, mielofibrosis secundaria a policitemia vera o mielofibrosis secundaria a trombocitemia esencial y que no hayan sido tratados previamente con inhibidores de la Janus quinasa (JAK) o hayan sido tratados con ruxolitinib

3.2. Dosis y administración

El tratamiento se debe iniciar y monitorizar por médicos con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Posología

No se debe utilizar Omjjara en combinación con otros inhibidores de la JAK.

La dosis recomendada es de 200 mg una vez al día.

Se debe realizar un hemograma completo y pruebas de función hepática, antes de iniciar el tratamiento, de forma periódica durante el tratamiento y según esté indicado clínicamente (ver sección 3.4).

Modificaciones de dosis

La modificación de dosis se debe considerar cuando se produzcan toxicidades hematológicas y no hematológicas (tabla 1).

Tabla 1: Modificaciones de dosis en caso de reacciones adversas

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OMJJARA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg**

| Toxicidades hematológicas | | |
|---|---|--|
| Trombocitopenia | | Modificación de dosis^a |
| Recuento basal de plaquetas | Recuento de plaquetas | |
| $\geq 100 \times 10^9/l$ | $20 \times 10^9/l$ a $< 50 \times 10^9/l$ | Reducir en 50 mg la dosis diaria desde la última dosis administrada. |
| | $< 20 \times 10^9/l$ | Interrumpir el tratamiento hasta que el número de plaquetas alcance $50 \times 10^9/l$ Reiniciar el tratamiento con Omjjara con una dosis diaria 50 mg inferior a la última dosis administrada ^b |
| $\geq 50 \times 10^9/l$ a $< 100 \times 10^9/l$ | $< 20 \times 10^9/l$ | Interrumpir el tratamiento hasta que el número de plaquetas alcance $50 \times 10^9/l$ Reiniciar el tratamiento con Omjjara con una dosis diaria 50 mg inferior a la última dosis administrada ^b |
| $< 50 \times 10^9/l$ | $< 20 \times 10^9/l$ | Interrumpir el tratamiento hasta que el número de plaquetas alcance el recuento basal Reiniciar el tratamiento con Omjjara con una dosis diaria 50 mg inferior a la última dosis administrada ^b |
| Neutropenia | | Modificación de dosis^a |
| RAN $< 0,5 \times 10^9/l$ | | Interrumpir el tratamiento hasta RAN $\geq 0,75 \times 10^9/l$ Reiniciar el tratamiento con Omjjara con una dosis diaria 50 mg inferior a la última dosis administrada ^b |
| Toxicidades no hematológicas | | |
| Hepatotoxicidad (salvo otras causas aparentes) | | Modificación de dosis^a |
| ALT y/o AST $> 5 \times$ LSN (o $> 5 \times$ valor basal, si el valor basal es anormal) y/o bilirrubina total $> 2 \times$ LSN (o $> 2 \times$ valor basal, si el valor basal es anormal) | | Interrumpir el tratamiento hasta AST y ALT $\leq 2 \times$ LSN o bilirrubina basal y total $\leq 1,5 \times$ LSN o valor basal Reiniciar el tratamiento con Omjjara con una dosis diaria 50 mg inferior a la última dosis administrada ^b Si existe una recurrencia de aumento de ALT o AST $> 5 \times$ LSN, interrumpir de forma permanente el tratamiento con Omjjara |
| Otras toxicidades no hematológicas | | Modificación de dosis^a |
| Grado 3 o superior ^c Sangrado de grado 2 o superior ^c | | Interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad se revierta hasta ser de Grado 1 o inferior (o nivel basal) Reiniciar el tratamiento con Omjjara con una dosis diaria 50 mg inferior a la última dosis administrada ^b |

RAN = recuento absoluto de neutrófilos; ALT alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; LSN = límite superior de la normalidad.

^a Reiniciar o escalar el tratamiento hasta la dosis de inicio según esté indicado clínicamente.

^b Podría reiniciarse el tratamiento con 100 mg si la dosis previa era de 100 mg.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OMJJARA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg**

° Grado del Instituto Nacional del Cáncer “Common Terminology Criteria for Adverse Events” (CTCAE, por sus siglas en inglés).

El tratamiento con Omjjara se debe interrumpir en pacientes que no toleren 100 mg una vez al día.

Duración de uso

Se debe de continuar el tratamiento mientras que el balance beneficio-riesgo se mantenga positivo para los pacientes, según sea evaluado por el médico tratante.

Dosis omitidas

Si se omite una dosis de Omjjara, la siguiente dosis planificada se debe tomar al día siguiente. No se debe tomar una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

*Poblaciones especiales**Pacientes de edad avanzada*

No se requiere un ajuste de dosis para pacientes de 65 años y mayores (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (>15 ml/min).

Omjjara no ha sido estudiado en pacientes con enfermedad renal terminal.

Insuficiencia hepática

No se recomienda un ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección 3.4). La dosis de inicio recomendada de Omjjara es de 150 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) (ver sección 4.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Omjjara en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Omjjara solo se administra por vía oral y se puede tomar con o sin alimentos (ver sección 4.2).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OMJJARA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg**

3.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección

5.1.

Embarazo y lactancia (ver sección 3.6).

3.4. Advertencias y precaucionesInfecciones

En pacientes tratados con Omjjara, se han producido infecciones, incluyendo infecciones bacterianas y víricas graves y mortales (incluyendo COVID-19) (ver sección 3.8). Omjjara no se debe iniciar en pacientes con infecciones activas. Los médicos deben observar cuidadosamente a los pacientes que reciben Omjjara para detectar signos y síntomas de infección (incluyendo pero no limitado a fiebre, tos, diarrea, vómitos, náuseas y dolor al orinar) e iniciar el tratamiento adecuado de forma inmediata.

Reactivación de la hepatitis B

Se ha notificado un aumento de la carga viral de la hepatitis B (título de ADN del VHB), con o sin una elevación asociada de la alanina aminotransferasa (ALT) o de la aspartato aminotransferasa (AST), en pacientes con infección por el virus de la hepatitis B (VHB) crónica que tomaban inhibidores de la JAK, incluyendo Omjjara. Se desconoce el efecto de Omjjara en la replicación viral en pacientes con infección crónica por el VHB. Los pacientes con infección crónica por el VHB que toman Omjjara deben estar tratados y monitorizados de su infección crónica por el VHB de acuerdo con las guías clínicas de VHB

Trombocitopenia y neutropenia

Se observó la aparición de trombocitopenia y neutropenia grave (Grado ≥ 3) en pacientes tratados con Omjjara (ver sección 3.8). Se debe obtener un hemograma completo incluyendo el recuento de plaquetas antes de iniciar el tratamiento con Omjjara, periódicamente durante el tratamiento y según esté indicado clínicamente. Puede ser necesario interrumpir el tratamiento o reducir la dosis (ver sección 3.2).

Monitorización hepática

Los análisis de la función hepática se deben obtener antes de iniciar el tratamiento con Omjjara, periódicamente durante el tratamiento y según esté indicado clínicamente. Si se

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OMJJARA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg**

sospecha de un aumento de ALT, AST o bilirrubina relacionado con el tratamiento, puede ser necesario interrumpir el tratamiento o reducir la dosis (ver sección 3.2).

Acontecimientos adversos cardiovasculares graves (MACE, por sus siglas en inglés)

En un amplio estudio aleatorizado y controlado con el tratamiento activo tofacitinib (otro inhibidor de la JAK) en pacientes con artritis reumatoide de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor tasa de MACE, definido como muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal (IM) e ictus no mortal, con tofacitinib en comparación con los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés).

Se han notificado acontecimientos MACE en pacientes que recibían Omjjara, sin embargo, no se ha establecido una relación causal. Antes de iniciar o continuar el tratamiento con Omjjara, se debe tener en cuenta el balance beneficio/riesgo de forma individual para cada paciente, especialmente en pacientes de 65 años o mayores, pacientes que son actualmente o han sido fumadores durante un largo periodo de tiempo y pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovasculares.

Trombosis

En un amplio estudio aleatorizado y controlado con el tratamiento activo tofacitinib (otro inhibidor de la JAK) en pacientes con artritis reumatoide de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor tasa de acontecimientos tromboembólicos venosos (TEV) dependientes de la dosis, incluidas trombosis venosas profundas (TVP,) y embolia pulmonar (EP), con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF.

Se han notificado acontecimientos de TVP y EP en pacientes que recibían Omjjara. Sin embargo, no se ha establecido una relación causal. En pacientes con mielofibrosis tratados con Omjjara en los ensayos clínicos, la tasa de acontecimientos tromboembólicos fue similar en los pacientes tratados con Omjjara y los tratados con el control. Antes de iniciar o continuar el tratamiento con Omjjara, se debe tener en cuenta el balance beneficio/riesgo de forma individual para cada paciente, especialmente en pacientes con factores de riesgo cardiovasculares (ver también la sección 3.4 Acontecimientos adversos cardiovasculares graves [MACE, por sus siglas en inglés]).

Se debe evaluar y tratar inmediatamente a aquellos pacientes con síntomas de trombosis de forma adecuada.

Segundas neoplasias malignas primarias

En un amplio estudio aleatorizado y controlado con el tratamiento activo tofacitinib (otro inhibidor de la JAK) en pacientes con artritis reumatoide de 50 años o mayores con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, se observó una mayor tasa de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OMJJARA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg**

neoplasias malignas, particularmente de cáncer de pulmón, linfoma y cáncer de piel no melanoma (CPNM) con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF.

Se ha notificado linfoma y otras neoplasias malignas en pacientes que recibían inhibidores de la JAK, incluyendo Omjjara. Sin embargo, no se ha establecido una relación causal.

Interacciones

En base al potencial de Omjjara de incrementar las concentraciones en plasma de determinados medicamentos (p.ej. sustratos proteicos sensibles de resistencia al cáncer de mama [BCRP, por sus siglas en inglés], como rosuvastatina y sulfasalacina), los pacientes deben ser monitorizados ante la aparición de reacciones adversas con la administración concomitante (ver sección 3.5).

La administración concomitante de inductores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 puede conducir a una menor exposición de Omjjara y, en consecuencia, a un riesgo de reducción de la eficacia. Por lo tanto, se recomienda la monitorización adicional de signos y síntomas clínicos de mielofibrosis con el uso concomitante de Omjjara e inductores potentes del CYP3A4 (incluyendo pero no limitado a carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) (ver sección 3.5).

Mujeres en edad fértil

Dadas las incertidumbres sobre si Omjjara puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales, las mujeres que toman anticonceptivos hormonales sistémicos deben añadir un método de barrera durante el tratamiento y por lo menos 1 semana tras la última dosis de Omjjara (ver las secciones 3.5 y 3.6).

Excipientes con efecto conocido

Omjjara contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos en momelotinib

Momelotinib se metaboliza mediante múltiples enzimas CYP (incluyendo CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP1A2) y aldehído oxidasa, siendo el CYP3A4 el que tiene mayor contribución.

Inductores potentes del CYP3A4

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OMJJARA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg**

La administración de múltiples dosis de rifampicina (600 mg diarios durante 7 días) disminuyó la C_{max} en un 29,4% y el AUC_{inf} en un 46,1% de momelotinib en comparación con momelotinib (una dosis única de 200 mg) junto con una dosis única de rifampicina (600 mg), para obtener el efecto de inducción de la rifampicina. La administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 puede conducir a una menor exposición a momelotinib y, en consecuencia, a un riesgo de reducción de la eficacia. Por lo tanto, se recomienda la monitorización adicional de signos y síntomas clínicos de mielofibrosis con el uso concomitante de momelotinib e inductores potentes de CYP3A4 (incluyendo pero no limitado a carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]).

La administración de múltiples dosis de rifampicina (600 mg diarios durante 7 días) no alteró la C_{max} de momelotinib y disminuyó el AUC_{inf} de momelotinib en un 15,3% cuando se comparó únicamente con momelotinib (una dosis única de 200 mg), obteniendo el efecto combinado de la inducción del CYP3A4 y el péptido transportador de aniones orgánicos (OATP, por sus siglas en inglés)1B1 y la inhibición de OATP1B3. Momelotinib puede ser administrado concomitante con rifampicina sin una modificación de la dosis.

Transportadores

Momelotinib es un sustrato de los transportadores de OATP1B1 y OATP1B3. La administración concomitante con una sola dosis de rifampicina, obteniendo el efecto inhibitorio del OATP1B1/1B3, aumentó de forma moderada la exposición a momelotinib (C_{max} en un 40,4% y AUC_{inf} en un 57,1%). Por lo tanto, se recomienda precaución y monitorización de reacciones adversas con el uso concomitante de inhibidores OATP1B1/1B3, incluyendo ciclosporinas.

Efecto de momelotinib en otros medicamentos*Transportadores*

Momelotinib es un inhibidor de BCRP. La administración concomitante de una dosis única de 10 mg de rosuvastatina (un sustrato de BCRP) con dosis múltiples de momelotinib (200 mg una vez al día) incrementó la C_{max} de rosuvastatina 3,2 veces y AUC 2,7 veces, lo que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas de rosuvastatina. La T_{max} y la $t_{1/2}$ de rosuvastatina se mantuvieron inalteradas. Momelotinib puede aumentar la exposición a otros sustratos sensibles a BCRP, incluyendo sulfasalazina.

Momelotinib puede inhibir la P-gp en el intestino e incrementar la exposición de sustratos P-gp. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administre momelotinib con sustratos de P-gp con un índice terapéutico estrecho.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OMJJARA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg**

Momelotinib puede inhibir los transportadores de cationes orgánicos (OCT1, por sus siglas en inglés). El metabolito activo de momelotinib, M21, puede inhibir el transportador de extrusión de compuestos tóxicos y multifármacos (MATE1, por sus siglas en inglés). No se ha evaluado la inhibición de MATE2-K con momelotinib y M21. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administra momelotinib con sustratos sensibles de OCT1, MATE1 y MATE2-K (p.ej. metformina).

Sustratos CYP450

Momelotinib puede inducir CYP1A2 y CYP2B6 así como inhibir CYP2B6. Por lo tanto, los medicamentos con un índice terapéutico estrecho o sustratos sensibles a CYP1A2 (p.ej. teofilina, tizanidina) o CYP2B6 (p.ej. ciclofosfamida) deben ser administrados concomitantemente con momelotinib con precaución.

Anticonceptivos hormonales

La administración de múltiples dosis de momelotinib no tuvo influencia en la exposición de midazolam, un sustrato sensible a CYP3A. Sin embargo, no se puede excluir completamente un riesgo de inducción de otras enzimas reguladas por el receptor de pregnano (PXR, por sus siglas en inglés) a parte de CYP3A4 y la eficacia de la administración concomitante de anticonceptivos hormonales sistémicos puede verse reducida (ver las secciones 3.4 y 4.2).

3.6. Fertilidad, embarazo y lactanciaMujeres en edad fértil/Anticoncepción

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con Omjjara. Actualmente se desconoce si Omjjara puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales sistémicos, por lo que las mujeres que utilizan dichos anticonceptivos hormonales deben añadir un método de barrera durante el tratamiento y por lo menos una semana tras la última dosis de Omjjara (ver las secciones 3.4 y 3.5).

Embarazo

No hay datos relativos al uso de momelotinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad embriofetal a exposiciones más bajas que la exposición humana a la dosis recomendada (ver sección 4.3). En base a su mecanismo de acción, Omjjara puede causar daño fetal. Al tratarse de un inhibidor de la JAK, Omjjara ha demostrado causar mortalidad embriofetal y teratogenicidad en ratas y conejas embarazadas a exposiciones clínicamente relevantes. Omjjara está contraindicado durante el embarazo (ver sección 3.3). Si se utiliza Omjjara durante el embarazo o si la paciente se

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OMJJARA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg**

queda embarazada mientras toma este medicamento, la paciente debe interrumpir el tratamiento y ser informada del daño potencial en el feto.

Lactancia

Se desconoce si momelotinib o sus metabolitos se excretan por la leche materna. Se encontró momelotinib en crías de rata que presentaron acontecimientos adversos tras la lactancia de madres tratadas (ver sección 4.3). No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Omjjara está contraindicado durante la lactancia (ver sección 3.3).

Fertilidad

No hay datos relativos al efecto de momelotinib en la fertilidad humana tanto masculina como femenina. En los estudios realizados en animales, momelotinib afectó a la fertilidad en ratas macho y hembra (ver sección 4.3).

3.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Omjjara puede tener una influencia menor sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, produciendo mareos o visión borrosa. Los pacientes que experimenten mareos o visión borrosa tras la toma de Omjjara deben prestar atención cuando conduzcan o utilicen máquinas (ver sección 3.8).

3.8. Reacciones Adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Omjjara, evaluada en tres estudios multicéntricos, aleatorizados, con control activo en adultos con mielofibrosis (MOMENTUM, SIMPLIFY-1 y SIMPLIFY-2), se presenta a continuación (tabla 2). Entre los pacientes tratados con 200 mg diarios de Omjjara en el periodo de tratamiento aleatorizado de los ensayos clínicos (n = 448), las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea (23%), trombocitopenia (21%), náuseas (17%), cefalea (13%), mareos (13%), fatiga (12%), astenia (11%), dolor abdominal (11%) y tos (10%).

La reacción adversa grave más frecuente (\geq Grado 3) fue trombocitopenia (12%). La reacción adversa más frecuente que dio lugar a interrupción del tratamiento con Omjjara fue trombocitopenia (2.5%). La reacción adversa más frecuente que requirió una reducción de dosis y/o interrupción del tratamiento fue trombocitopenia (7%).

Tabla de las reacciones adversas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL OMJJARA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en 448 pacientes expuestos a Omjjara durante una mediana de tiempo de 24 semanas durante los ensayos clínicos (ver sección 4.1). Las reacciones adversas se encuentran listadas según la clasificación por órganos y sistemas (SOC, por sus siglas en inglés) de MedDRA y por frecuencia. Dentro de cada frecuencia agrupada, las reacciones adversas se presentan en orden descendente de gravedad. La frecuencia se define de la siguiente manera:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$

Raras: $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$

Tabla 2: Resumen de reacciones adversas notificadas en los ensayos en Fase 3 en adultos con mielofibrosis

| Clasificación por órganos y sistemas (SOC) | Reacciones adversas | Categoría de frecuencia |
|--|---|-------------------------|
| Infecciones e infestaciones | Infección del tracto urinario, infección del tracto respiratorio superior, neumonía, nasofaringitis, COVID-19, cistitis, bronquitis, herpes oral, sinusitis, herpes zóster, celulitis, infección del tracto respiratorio, sepsis, infección del tracto respiratorio inferior, candidiasis oral, infección cutánea, gastroenteritis. | Frecuente |
| | Neumonía por COVID-19 | Poco frecuente |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Trombocitopenia ^a | Muy frecuente |
| | Neutropenia ^b | Frecuente |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Déficit de vitamina B1 | Frecuente |
| Trastornos del sistema nervioso | Mareo, cefalea | Muy frecuente |
| | Síncope, neuropatía periférica ^c , parestesia | Frecuente |
| Trastornos oculares | Visión borrosa | Frecuente |
| Trastornos del oído y del laberinto | Vértigo | Frecuente |
| Trastornos vasculares | Hipotensión, hematoma, rubefacción | Frecuente |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Tos | Muy frecuente |
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea, dolor abdominal, náuseas | Muy frecuente |
| | Vómitos, estreñimiento | Frecuente |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Erupción ^d | Frecuente |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Artralgia, dolor en las extremidades | Frecuente |
| Trastornos generales y | Astenia, fatiga | Muy frecuente |

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OMJJARA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg**

| | | |
|--|--|-----------|
| alteraciones en el lugar de administración | Pirexia | Frecuente |
| Exploraciones complementarias | Alanina aminotransferasa (ALT) elevada, aspartato aminotransferasa (AST) elevada | Frecuente |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | Contusión | Frecuente |

^a Trombocitopenia incluye un recuento de plaquetas disminuido.

^b Neutropenia incluye un recuento de neutrófilos disminuido.

^c Neuropatía periférica incluye neuropatía sensitiva periférica, neuropatía periférica motora, neuropatía periférica, neuropatía sensitivo-motora periférica, neuralgia y polineuropatía.

^d Erupción incluye erupción maculopapular, erupción eritematosa, erupción medicamentosa, erupción folicular, erupción macular y erupción pustular.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En los tres ensayos clínicos aleatorizados, las infecciones más frecuentes fueron la infección del tracto urinario (6%), infección del tracto respiratorio superior (4,9%), neumonía (3,6%), nasofaringitis (2,9%), COVID-19 (2,7%), cistitis (2,7%), bronquitis (2,5%) y herpes oral (2,5%). La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas; las infecciones graves (\geq Grado 3) notificadas con más frecuencia fueron neumonía, sepsis, infección del tracto urinario, celulitis, neumonía por COVID-19, COVID-19, herpes zóster, cistitis e infección cutánea. La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a una infección fue del 2% (9/448). Se notificaron infecciones mortales en el 2,2% de los pacientes (10/448) (se notificaron con mayor frecuencia COVID-19 y neumonía por COVID-19).

Trombocitopenia

En los tres ensayos clínicos aleatorizados, el 21% (94/448) de los pacientes tratados con Omjjara desarrollaron trombocitopenia, el 12% (54/448) de los pacientes tratados con Omjjara desarrollaron trombocitopenia grave (\geq Grado 3). La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a la trombocitopenia fue del 2,5% (11/448).

Neuropatía periférica

En los tres ensayos clínicos aleatorizados, el 8,7% (39/448) de los pacientes tratados con Omjjara desarrollaron neuropatía periférica. La mayoría de los casos fueron leves o moderados, mientras que uno de los 39 casos fue grave (\geq Grado 3). La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a la neuropatía periférica fue del 0,7% (3/448).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OMJJARA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg**

ALT/AST elevada

En los tres ensayos clínicos aleatorizados, se produjeron elevaciones nuevas o que empeoran la ALT y AST (de todos los grados) en el 20% (88/448) y en el 20% (90/448), respectivamente, en pacientes tratados con Omjjara; la elevación de las transaminasas de Grado 3 y 4 ocurrió en un 1,1% (5/448) y en un 0,2% (1/448) de los pacientes, respectivamente. En los ensayos clínicos, se han notificado lesiones hepáticas reversibles inducidas por fármacos en pacientes con mielofibrosis tratados con Omjjara.

Erupción

Se han notificado casos de erupción (incluyendo un caso de necrólisis epidérmica tóxica [NET]) que requirieron hospitalización en la fase post-comercialización.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas.

3.9. Sobredosis

Si se sospecha de una sobredosis, el paciente debe ser monitorizado para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones o efectos adversos, y se debe instaurar inmediatamente un tratamiento estándar adecuado. Se deben tomar medidas adicionales cuando esté clínicamente indicado. No se espera que la hemodiálisis mejore la eliminación de momelotinib.

4. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS**4.1. Propiedades Farmacodinamia**

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteínquinasa, código ATC: L01EJ04

Mecanismo de acción

Momelotinib y su metabolito humano mayoritario circulante (M21), son inhibidores de las quinasas asociadas a Janus 1 y 2 de tipo salvaje (JAK1/JAK2) y a la mutación JAK2^{V617F}, que contribuye a la transducción de señales de varias citoquinas y factores de crecimiento que son importantes para la hematopoyesis y para la función inmune. JAK1 y JAK2

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OMJJARA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg**

reclutan y activan las proteínas STAT (transductor de señal y activador de la transcripción, por sus siglas en inglés) que controlan la transcripción de genes que influyen en la inflamación, hematopoyesis y la regulación inmune. La mielofibrosis es una neoplasia mieloproliferativa asociada a una activación constitutiva y la desregulación de la transducción de señales de la JAK que contribuye a una inflamación e hiperactivación elevada del receptor de la activina A tipo 1 (ACVR1), también conocido como activina del receptor tipo quinasa 2 (ALK-2). Además, momelotinib y M21 son inhibidores directos de ACVR1, que regula aún más la expresión de la hepcidina hepática, lo que resulta en una mayor disponibilidad de hierro y producción de glóbulos rojos. Momelotinib y M21 inhiben potencialmente quinasas adicionales, como otros miembros de la familia JAK, inhibidores de la quinasa κ B (IKK), receptores de la interleuquina 1 asociados a quinasa 1 (IRAK 1) y otros.

Efectos farmacodinámicos

Momelotinib inhibe la fosforilación de STAT3 inducida por citoquinas en sangre total de pacientes con mielofibrosis e inhibe la hepcidina. La máxima inhibición de la fosforilación de STAT3 ocurrió 2 horas tras la administración de momelotinib, con una duración de la inhibición de al menos 6 horas. Tras la administración de momelotinib en pacientes con mielofibrosis, se observó una reducción profunda y prolongada de la hepcidina circulante, durante el periodo de tiempo del estudio de 24 semanas, relacionada con un aumento de los niveles de hierro y hemoglobina.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de momelotinib en el tratamiento de pacientes con mielofibrosis fue evaluado en dos estudios aleatorizados en Fase 3, MOMENTUM y SIMPLIFY-1.

Pacientes con mielofibrosis que hayan sido tratados con ruxolitinib

MOMENTUM era un estudio en Fase 3, doble ciego, aleatorizado 2:1 con control activo realizado en 195 pacientes sintomáticos y anémicos, con mielofibrosis que habían recibido previamente un inhibidor de la JAK. Todos los pacientes habían recibido ruxolitinib y el 4,6% de los pacientes habían recibido también fedratinib; el tratamiento previo con el inhibidor de la JAK fue de ≥ 90 días o de ≥ 28 días si el tratamiento fue interrumpido por la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos o debido a trombocitopenia de Grado 3 o 4, anemia o hematoma. Los pacientes fueron tratados con 200 mg de Omjjara una vez al día o con 300 mg de danazol dos veces al día durante 24 semanas, seguido de un tratamiento abierto con Omjjara. Las dos variables principales de eficacia fueron la reducción del porcentaje de pacientes con puntuación total de síntomas (TSS, por sus siglas en inglés) del 50% o superior desde el momento basal hasta la semana 24 (medido por el Formulario de Evaluación de los Síntomas de Mielofibrosis [MFSAF, por sus siglas en inglés] v4.0) y el porcentaje de pacientes independientes de las transfusiones (IT) en la semana 24 (definido como ausencia de transfusiones y todos los valores de hemoglobina ≥ 8 g/dl en las 12 semanas anteriores a la semana 24). La variable secundaria midió el porcentaje de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OMJJARA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg**

sujetos con una reducción $\geq 35\%$ del volumen del bazo desde el momento basal hasta la semana 24.

Según criterios de elegibilidad, los pacientes fueron sintomáticos con un MFSAF TSS de ≥ 10 puntos en el cribado (siendo MFSAF TSS de 27 en el momento basal) y anemia con valores de hemoglobina (Hgb) < 10 g/dl. El diario MFSAF registra los síntomas principales de la MF: sudores nocturnos, molestias abdominales, dolor bajo la costilla izquierda, fatiga, saciedad precoz, prurito y dolor óseo. Se excluyó la inactividad del cálculo de TSS. Cada uno de los síntomas de MFSAF v.4.0 fueron medidos en una escala de 0 (ausencia) a 10 (peor situación). Los pacientes elegibles además debían de tener en el momento basal el bazo agrandado y un recuento mínimo de plaquetas de $25 \times 10^9/l$.

Los pacientes habían recibido tratamiento previo con inhibidores de la JAK durante una mediana de tiempo de 99 semanas. La mediana de edad fue de 71 años (rango de 38 a 86 años); el 79% tenían 65 años o más y el 31% tenía 75 años o más, y el 63% eran hombres. El sesenta y cuatro por ciento (64%) de los pacientes padecían mielofibrosis primaria, el 19% padecían mielofibrosis secundaria a policitemia vera y el 17% padecían mielofibrosis secundaria a trombocitemia esencial. El cinco por ciento (5%) de los pacientes tenían un riesgo intermedio de 1, el 57% tenían un riesgo intermedio de 2 y el 35% tenían enfermedad de alto riesgo, determinado por el Sistema Dinámico Internacional de Puntuación Pronóstica (DIPSS, por sus siglas en inglés). El dieciséis por ciento (16%) de los pacientes padecía trombocitopenia grave (definida como niveles de plaquetas por debajo de $50 \times 10^9/l$). El cuarenta y ocho por ciento (48%) de los pacientes tenían anemia grave (definida como valores basales de Hgb < 8 g/dl). En las 8 semanas previas al reclutamiento, el 79% necesitó transfusiones de glóbulos rojos. En el momento basal, el 13% y el 15% de los pacientes tratados con Omjjara y danazol, respectivamente, tenían independencia transfusional (ausencia de transfusiones y todos los valores de hemoglobina ≥ 8 g/dl en las 12 semanas previas al inicio del tratamiento). La mediana del valor basal de Hgb fue de 8,0 g/dl (rango de 3,8 g/dl a 10,7 g/dl), y la mediana del recuento de plaquetas fue de $96 \times 10^9/l$ (rango de $24 \times 10^9/l$ a $733 \times 10^9/l$). La mediana de la longitud palpable del bazo en el momento basal fue de 11,0 cm por debajo del margen costal izquierdo; la mediana de volumen del bazo (medido por imagen de resonancia magnética [IRM] o por tomografía computarizada [TC]) fue de 2105 cm^3 (rango de 609 a 9717 cm^3).

En la semana 24, un porcentaje significativamente mayor de pacientes tratados con Omjjara alcanzaron una reducción del TSS del 50% o superior a partir del valor basal (superioridad, una de las variables primarias) y una reducción del volumen del bazo del 35% o superior a partir del valor basal (superioridad, una de las variables secundarias) (tabla 3).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OMJJARA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg**

Tabla 3: Porcentaje de pacientes que alcanzaron la reducción de los síntomas y reducción del volumen del bazo en la semana 24 (MOMENTUM)

| | Omjjara n = 130 | Danazol n = 65 |
|--|----------------------------|---------------------------|
| Pacientes con reducción del TSS del 50% o superior, n (%) | 32 (25%) | 6 (9%) |
| Diferencia de tratamiento ^a (IC 95%) | 16% (6, 26) | |
| Valor-p (superioridad) | 0,0095 | |
| Pacientes con reducción del tamaño del bazo un 35% o superior, n (%) | 29 (22%) | 2 (3%) |
| Diferencia de tratamiento ^a (IC 95%) | 18% (10, 27) | |
| Valor-p (superioridad) | 0,0011 | |

TSS = puntuación total de los síntomas; IC = intervalo de confianza
a Superioridad basada en la prueba estratificada de Cochran-Mantel-Haenszel.

En la semana 24, un porcentaje numéricamente mayor de pacientes tratados con Omjjara (30%; 39/130) alcanzaron independencia transfusional (definido como ausencia de transfusiones y todos los valores de Hgb \geq 8 g/dl en las 12 semanas previas a la semana 24) en comparación con el 20% (13/65) en los tratados con danazol.

Pacientes con mielofibrosis que son naïve a inhibidores de la JAK

SIMPLIFY-1 fue un estudio doble ciego, aleatorizado con control activo en 432 pacientes con mielofibrosis que no habían recibido previamente inhibidores de la JAK. Se realizaron análisis post- hoc en un subgrupo de 181 pacientes con anemia de moderada a grave (Hgb <10 g/dl). Se proporcionan las características basales y los resultados de eficacia de este subgrupo.

En la población general, la variable primaria fue el porcentaje de pacientes con una respuesta del volumen del bazo (reducción del 35% o superior) en la semana 24. Las variables secundarias incluyeron la tasa de respuesta del TSS en la semana 24, definido como el porcentaje de pacientes con reducción del 50% o superior desde el momento basal hasta la semana 24 (medido por el test modificado de evaluación de síntomas de neoplasias mieloproliferativas (MPN-SAF, por sus siglas en inglés) y la tasa de independencia transfusional en la semana 24 (definido como ausencia de transfusiones y todos los valores de Hgb \geq 8 g/dl en las 12 semanas previas a la semana 24).

Según criterios de elegibilidad, la respuesta del paciente a la TSS se midió por el diario modificado MPN-SAF v2.0 (media del MPN-SAF de la TSS 19 en el momento basal). Se excluyó la inactividad del cálculo de la TSS. Los pacientes elegibles además debían de tener en el momento basal el bazo agrandado y un recuento mínimo de plaquetas de $50 \times 10^9/l$.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OMJJARA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg**

En el subgrupo con anemia, la mediana de edad fue de 68 años (rango de 25 a 86 años) con un 67% de los pacientes mayores de 65 años, y el 19% tenía 75 años o más, y el 59% eran hombres. El sesenta y tres por ciento (63%) de los pacientes padecían mielofibrosis primaria, el 13% padecían mielofibrosis secundaria a policitemia vera y el 24% padecían mielofibrosis secundaria a trombocitemia esencial. El cuatro por ciento (4%) de los pacientes tenían un riesgo intermedio de 1, el 25% tenían un riesgo intermedio de 2 y el 71% tenían enfermedad de alto riesgo determinado por el Sistema Internacional de Puntuación Pronóstica (IPSS, por sus siglas en inglés). En este estudio, el 42% de los pacientes padecía anemia de moderada a grave (definida como valores basales de Hgb <10 g/dl). En las 8 semanas previas al reclutamiento, el 55% de los pacientes necesitaron una transfusión de glóbulos rojos. Al inicio del estudio, el 29% y el 44% de los pacientes tratados con Omjjara y ruxolitinib, respectivamente, tuvieron independencia transfusional (ausencia de transfusiones y todos los valores de hemoglobina ≥ 8 g/dl en las 12 semanas previas al tratamiento). La mediana del valor basal de la Hgb fue de 8,8 g/dl (rango de 6 g/dl a 10 g/dl) y la mediana del recuento de plaquetas fue de $193 \times 10^9/l$ en el momento basal (rango de $54 \times 10^9/l$ a $2\,865 \times 10^9/l$). La mediana de la longitud palpable del bazo en el momento basal fue de 12,0 cm por debajo del margen costal izquierdo; la mediana de volumen del bazo (medido por IRM o TC) fue de 1843 cm^3 (rango de 352 a $9\,022 \text{ cm}^3$). Las características basales de la población general fueron similares al subgrupo con anemia, con la excepción de la gravedad de la anemia y los requerimientos transfusionales.

Los pacientes fueron tratados con 200 mg diarios de Omjjara o una dosis ajustada de ruxolitinib dos veces al día durante 24 semanas, seguido de un tratamiento abierto con Omjjara sin una disminución gradual de ruxolitinib. La eficacia de Omjjara en SIMPLIFY-1 se basó en un análisis post-hoc de la respuesta del volumen del bazo (reducción del 35% o superior) en el subgrupo de pacientes con anemia (valores de Hgb <10 g/dl) (tabla 4). En este subgrupo, un porcentaje numéricamente inferior de pacientes tratados con Omjjara (25%) alcanzaron una reducción del TSS del 50% o superior en la semana 24 en comparación con ruxolitinib (36%).

Tabla 4: Porcentaje de pacientes que alcanzaron una reducción del volumen del bazo en la semana 24 en el subgrupo con anemia (SIMPLIFY-1)

| | Omjjara n = 86 | Ruxolitinib n = 95 |
|--|---------------------------|-------------------------------|
| Pacientes con una reducción del volumen del bazo del 35% o superior, n (%) (IC del 95%) | 27 (31%) (22, 42) | 31 (33%) (23, 43) |

En la población general, el porcentaje de pacientes que alcanzaron una reducción del 35% o superior en volumen del bazo (no inferioridad, variable primaria) desde el momento basal

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OMJJARA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg**

en la semana 24 fue del 27% en Omjjara y 29% en ruxolitinib (diferencia de tratamiento del 9%, IC 95%: 2, 16, valor-p = 0,014).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Omjjara en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de mielofibrosis (ver 3.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

4.2. Propiedades Farmacocinética

Absorción

Momelotinib se absorbe rápidamente tras la administración oral, alcanzándose la concentración plasmática máxima (C_{max}) dentro de las 3 horas tras la dosis, con un aumento de la exposición plasmática menor que el proporcional a la dosis, especialmente a dosis por encima de 300 mg. En un estudio clínico con dosis de 200 mg una vez al día en estado estacionario, la C_{max} media (% CV) de momelotinib es de 479 ng/ml (61%) y el AUC_{tau} es de 3288 ng×h/ml (60%) en pacientes con mielofibrosis.

Tras una comida baja en grasa y alta en grasa en voluntarios sanos, la C_{max} de momelotinib fue de 38% y 28% más alta, respectivamente, y el AUC fue de 16% y 28% más alta, respectivamente, en comparación con aquellos en condiciones de ayuno. Estos cambios en la exposición no fueron clínicamente significativos.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas de momelotinib es de aproximadamente el 91% en humanos. En base a la farmacocinética poblacional, el volumen aparente medio de distribución de momelotinib en estado estacionario fue de 984 l en pacientes con mielofibrosis que habían recibido 200 mg de momelotinib una vez al día, lo que sugiere una amplia distribución tisular.

Biotransformación

En base a una evaluación *in vitro*, momelotinib se metaboliza predominantemente por múltiples enzimas CYP que contribuyen en el siguiente orden: CYP3A4 (36%), CYP2C8 (19%), CYP2C9 (19%), CYP2C19 (17%) y CYP1A2 (9%). M21 es un metabolito activo humano que tiene aproximadamente el 40% de la actividad farmacológica del compuesto

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OMJJARA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg**

original, y su formación implica la biotransformación por las enzimas CYP seguido del metabolismo por la aldehído oxidasa. La proporción media de AUC de M21 a momelotinib varió de 1,4 a 2,1.

Eliminación

Tras la administración oral de 200 mg de momelotinib, la semivida terminal media ($t_{1/2}$) de momelotinib fue aproximadamente de 4 a 8 horas, la semivida de M21 fue similar. En base a un estudio clínico, el aclaramiento total aparente (CL/F) de momelotinib fue de 103 l/h en pacientes con mielofibrosis.

Momelotinib se elimina principalmente por el metabolismo y más tarde es excretado por las heces. Tras una dosis oral única de momelotinib marcado con [14 C] en sujetos varones sanos, el 69% de la radiactividad fue eliminada por las heces (13% de la dosis como momelotinib inalterado) y el 28% por la orina (<1% de la dosis como momelotinib inalterado).

Evaluación *in vitro* de la potencial interacción del medicamento (ver también sección 3.5)

Efecto de momelotinib en otros medicamentos

Efecto de momelotinib en UDP-glucuronosiltransferasa (UGT, por sus siglas en inglés)

Momelotinib es un inhibidor de UGT1A1 y UGT1A9 a concentraciones clínicamente relevantes, pero se desconoce la relevancia clínica. Momelotinib y su metabolito mayoritario circulante no son inhibidores de otras isoformas (UGT1A3/4/6 y 2B7) a concentraciones clínicamente relevantes.

Efecto de momelotinib en las enzimas CYP450

A concentraciones clínicamente relevantes ni momelotinib ni el metabolito mayoritario circulante, M21, representan un riesgo de inhibir CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6.

Efecto de momelotinib en transportadores del fármaco

Los datos *in vitro* indican que momelotinib inhibe OCT1 y su metabolito activo, M21, inhibe MATE1 a concentraciones clínicamente relevantes. No se ha evaluado la inhibición de MATE-2K ni con momelotinib ni con M21.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OMJJARA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg**

Los datos *in vitro* indican que ni momelotinib ni su metabolito mayoritario, M21, inhiben los siguientes transportadores a concentraciones clínicamente relevantes: transportadores de aniones orgánicos 1 y 3 (OAT1, OAT3) y OCT2.

Efecto de momelotinib en anticonceptivos hormonales

Dosis múltiples de momelotinib no tuvieron influencia en la exposición a midazolam, un sustrato sensible a CYP3A. Sin embargo, no se puede excluir completamente el riesgo de inducción de otras enzimas reguladas por el receptor X de pregnano (PXR, por sus siglas en inglés) aparte de CYP3A4, y la eficacia de la administración concomitante de anticonceptivos hormonales sistémicos puede verse reducida (ver secciones 3.4 y 3.5).

Poblaciones especiales*Edad, peso corporal, género y raza*

El género y la raza (blancos frente a asiáticos) no tienen un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de momelotinib en base a los datos de exposición (AUC) en sujetos sanos. Los resultados exploratorios de los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes no mostraron efecto alguno sobre la edad, el peso corporal o el género en la farmacocinética de momelotinib.

Insuficiencia hepática

La AUC de momelotinib aumentó en un 8% y un 97% en sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) y grave (Child-Pugh Clase C), respectivamente, en comparación con sujetos con función hepática normal (ver sección 3.2).

4.3. Datos preclínicos sobre seguridadCarcinogénesis/mutagénesis

Momelotinib no resultó ser carcinógeno en ratones y en ratas a exposiciones de hasta 12 y 17 veces el nivel de exposición clínica a 200 mg una vez al día en base a la combinación de momelotinib y el metabolito activo humano mayoritario, M21 (mínimamente producido en ratones, ratas y conejos), AUC.

Momelotinib no resultó ser mutagénico o genotóxico en base a los resultados de una serie de análisis *in vitro* e *in vivo* de mutaciones genéticas y aberraciones cromosómicas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OMJJARA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg**

Toxicidad para la reproducción*Fertilidad*

En estudios de fertilidad, momelotinib fue administrado vía oral a ratas macho y hembra.

En ratas macho, momelotinib redujo la concentración y motilidad del espermatozoides y redujo el peso de los testículos y de la vesícula seminal a dosis de 25 mg/kg/día o superiores (exposiciones de 13-veces la dosis recomendada de 200 mg al día en base a la combinación de momelotinib y M21 AUC) dando lugar a una reducción de la fertilidad a dosis de 68 mg/kg/día.

Las observaciones en ratas hembra incluyeron una reducción de la función ovárica a 68 mg/kg/día y una disminución del número de embarazos, un aumento de los fallos de implantación antes y después, con pérdida total de la camada en la mayoría de los animales a dosis de 25 y 68 mg/kg/día. Las exposiciones al nivel sin efectos adversos en ratas macho y hembra a dosis de 5 mg/kg/día fueron de aproximadamente 3 veces la dosis recomendada de 200 mg diarios (en base a la combinación de momelotinib y M21 AUC).

Embarazo

En estudios de reproducción animal, la administración oral de momelotinib a ratas embarazadas durante el periodo de organogénesis causó toxicidad maternal a dosis de 12 mg/kg/día y estuvo asociada a muerte embrionaria, malformaciones viscerales y una disminución del peso fetal; se observaron variaciones esqueléticas a dosis de 6 y 12 mg/kg/día (aproximadamente 3,5 veces la dosis recomendada de 200 mg diarios en base a la combinación de momelotinib y M21 AUC). No se observaron efectos sobre el desarrollo a dosis de 2 mg/kg/día a exposiciones equivalentes a la dosis recomendada de 200 mg (en base a la combinación de momelotinib y M21 AUC).

En conejas embarazadas, la administración oral de momelotinib durante el periodo de organogénesis causó una toxicidad maternal grave y evidencia de toxicidad embriofetal (disminución del peso fetal, retraso en la osificación del hueso y aborto) a dosis de 60 mg/kg/día inferior a la exposición equivalente a la dosis recomendada de 200 mg (en base a la combinación de momelotinib y M21 AUC).

En un estudio de desarrollo pre y post natal, las ratas recibieron la administración oral desde la gestación hasta el final de la lactancia. Se observaron evidencias de toxicidad materna, letalidad embrionaria y disminución de peso en el nacimiento a dosis de 6 y 12 mg/kg/día. La supervivencia de las crías se vio significativamente reducida a dosis de 12 mg/kg/día desde el nacimiento hasta el día 4 de lactancia a exposiciones similares o inferiores a la exposición a la dosis recomendada (en base a la combinación de momelotinib y M21 AUC)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OMJJARA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150 mg**

y fue por lo tanto considerado un efecto directo de la exposición a momelotinib a través de la leche.

5. DATOS FARMACEÚTICOS**5.1 Lista de excipientes**

De acuerdo a lo aprobado en el registro sanitario

5.2. Incompatibilidad

No procede.

5.3. Periodo de validez

3 años

5.3. Almacenamiento y precauciones especiales de conservación

Conservar a temperatura inferior a 30°C en el frasco original para protegerlo de la humedad. No eliminar el desecante. No ingerir el desecante. Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

5.5. Naturaleza y contenido del envase

Cada estuche contiene un frasco blanco de polietileno de alta densidad (HDPE, por sus siglas en inglés) con una tapa de polipropileno a prueba de niños y un precinto de aluminio sellado por inducción. Cada frasco contiene ~~30~~ **X** comprimidos recubiertos, un desecante de gel de sílice y un relleno de poliéster.

5.6. Precauciones especiales de eliminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

No todas las presentaciones están disponibles en todos los países.

Versión número:

Fecha de emisión: