

OMJJARA
MOMELOTINIB 100 mg / 150 mg / 200 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

Venta Bajo Receta Archivada

Industria canadiense

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de OMJJARA 100 mg contiene:
momelotinib dihidrocloruro monohidrato 121,94 mg (equivalente a 100 mg de momelotinib); Galato de propilo 0,60 mg; Celulosa microcristalina 102,70 mg; Lactosa monohidrato 50,76 mg; Almidón Glicolato de sodio 18,00 mg; Sílice coloidal anhidra 1,50 mg; Estearato de magnesio 4,50 mg; Alcohol polivinílico 4,80 mg; Macrogol 3350 2,42 mg; Dióxido de titanio (E 171) 1,83 mg; Talco 1,78 mg; Óxido de hierro amarillo (E 172) 0,95; Óxido de hierro rojo (E 172) 0,22 mg.

Excipiente con efecto conocido:

50,8 mg de lactosa monohidrato por comprimido.

Cada comprimido recubierto de OMJJARA 150 mg contiene:

momelotinib dihidrocloruro monohidrato 182,91 mg (equivalente a 150 mg de momelotinib); Galato de propilo 0,90 mg; Celulosa microcristalina 154,05 mg; Lactosa monohidrato 76,14 mg; Almidón Glicolato de sodio 27,00 mg; Sílice coloidal anhidra 2,25 mg; Estearato de magnesio 6,76 mg; Alcohol polivinílico 7,20 mg; Macrogol 3350 3,64 mg; Dióxido de titanio (E 171) 2,75 mg; Talco 2,66 mg; Óxido de hierro amarillo (E 172) 1,42 mg; Óxido de hierro rojo (E 172) 0,33 mg.

Excipiente con efecto conocido:

76,1 mg de lactosa monohidrato por comprimido.

Cada comprimido recubierto de OMJJARA 200 mg contiene:

momelotinib dihidrocloruro monohidrato 243,88 mg (equivalente a 200 mg de momelotinib); Galato de propilo 1,20 mg; Celulosa microcristalina 205,40 mg; Lactosa monohidrato 101,52 mg; Almidón Glicolato de sodio 36,00 mg; Sílice coloidal anhidra 3,00 mg; Estearato de magnesio 9,00 mg; Alcohol polivinílico 9,60 mg; Macrogol 3350 4,85 mg; Dióxido de titanio (E 171) 3,66 mg; Talco 3,55 mg; Óxido de hierro amarillo (E 172) 1,90; Óxido de hierro rojo (E 172) 0,44 mg.

Excipiente con efecto conocido:

101,5 mg de lactosa monohidrato por comprimido.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa. (Código ATC: L01EJ04).

INDICACIONES:

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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas:

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 JAK2V617F, 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 reclutan y activan las proteínas STAT (transductor de señal y activador de la transcripción) 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, receptor que regula la expresión de la hepcidina hepática. La inhibición de dicho receptor 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 κB (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 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 aguda 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 fue 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 3,6% 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. Los dos objetivos primarios de eficacia fueron la reducción del porcentaje de pacientes con puntuación total de síntomas (TSS) del 50% o superior desde el momento basal hasta la Semana 24 (medido por el Formulario de Evaluación de los Síntomas de Mielofibrosis [MFSAF] 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). El principal objetivo secundario medido fue el porcentaje de 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). El diecisésis 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 $2\ 105\ cm^3$ (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 1).

Tabla 1: 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 ≥ 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 era 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) y la tasa de independencia transfusional en la Semana 24 (definido como ausencia de transfusiones y todos los valores de Hgb ≥ 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 $50 \times 10^9/l$.

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). 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 1.843 cm^3 (rango de 352 a 9022 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 2). 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 2: 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 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 sección **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción

Momelotinib se absorbe rápidamente tras la administración oral, alcanzándose la concentración plasmática máxima (Cmax) 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 200 mg. En un estudio clínico con dosis de 200 mg una vez al día en estado estacionario, la Cmax media (% CV) de momelotinib es de 479 ng/ml (61%) y el AUCtau 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 Cmax 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.

Metabolismo

En base a una evaluación in vitro, momelotinib se metaboliza por múltiples enzimas CYP (incluyendo CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP1A2). La formación del metabolito activo M21, implica la biotransformación por las enzimas CYP seguido del metabolismo por el aldehído oxidasa.

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 [14C] 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 **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Interacciones medicamentosas.**

Efecto de momelotinib en otros medicamentos

Efecto de momelotinib en UDP-glucuronosiltransferasa (UGT)

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.

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) aparte de CYP3A4, y la eficacia de la administración concomitante de anticonceptivos orales puede verse reducida (ver secciones **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** y **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Interacciones medicamentosas**).

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 **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

El tratamiento se debe iniciar y controlar por médicos con experiencia en el uso de medicamentos contra el cáncer.

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 **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Modificaciones de dosis

Las modificaciones de dosis se deben considerar cuando se produzcan toxicidades hematológicas y no hematológicas (tabla 3).

Tabla 3: Modificaciones de dosis en caso de reacciones adversas

| 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 $50 \times 10^9/l$ Reinic平ar 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 $50 \times 10^9/l$ Reinic平ar 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 Reinic平ar el tratamiento con OMJJARA con una dosis diaria 50 mg inferior a la última dosis administrada ^b |
| Neutropenia | | Modificación de dosis ^a |
| $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ | | Interrumpir el tratamiento hasta $ANC \geq 0,75 \times 10^9/l$ Reinic平ar 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 $> 5 \times$ ULN (o $> 5 \times$ valor basal, si el valor basal es anormal) y/o bilirrubina total $> 2 \times$ ULN (o $> 2 \times$ valor basal, si el valor basal es anormal) | | Interrumpir el tratamiento hasta AST y ALT $\leq 2 \times$ ULN o bilirrubina basal y total $\leq 1,5 \times$ ULN o valor basal Reinic平ar 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 $> 5 \times$ ULN, 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) Reinic平ar el tratamiento con OMJJARA con una dosis diaria 50 mg inferior a la última dosis administrada ^b |

ANC = recuento absoluto de neutrófilos; ALT = alanina transaminasa; AST = aspartato transaminasa; ULN = límite superior de la normalidad.

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

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

^c Grado utilizando los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cáncer (CTCAE).

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

Duración de uso

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

Dosis omitida

Si se omite una dosis de OMJJARA, la siguiente dosis establecida se debe tomar al día siguiente. No se debe tomar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de dosis para pacientes de 65 años y mayores (ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacocinéticas**).

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 **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). 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 **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacocinéticas**).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de OMJJARA en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se disponen de datos.

Modo de administración

OMJJARA es solo para uso por vía oral y se puede tomar con o sin alimentos (ver sección **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacocinéticas**).

Precauciones especiales de eliminación

Todo medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección **FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**.

Embarazo y lactancia (ver sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES –Fertilidad, embarazo y lactancia**).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Infecciones

En pacientes tratados con OMJJARA, se han producido infecciones, incluyendo infecciones bacterianas y virales graves y mortales (incluyendo COVID-19) (ver sección **REACCIONES ADVERSAS**). 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 reportado un aumento de la carga viral de la hepatitis B (título de ADN del VHB), con o sin elevaciones asociadas de la alanina transaminasa (ALT) o de la aspartato transaminasa (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 controlados 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 **REACCIONES ADVERSAS**). 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 **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Control hepático

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 sospechan aumentos de ALT, AST o bilirrubina relacionados con el tratamiento, puede ser necesario interrumpir el tratamiento o reducir la dosis (ver sección **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Eventos adversos cardiovasculares graves (MACE)

En un amplio estudio aleatorizado con control activo de 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).

Se han reportado eventos 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 la relación 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 con control activo de 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 eventos tromboembólicos venosos (VTE) dependientes de la dosis, incluidas trombosis venosas profundas (DVT) y embolia pulmonar (EP), con tofacitinib en comparación con los inhibidores del TNF.

Se han reportado eventos de DVT 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 eventos 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 la relación beneficio/riesgo de forma individual para cada paciente, especialmente en pacientes con factores de riesgo cardiovasculares (ver también la sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Eventos adversos cardiovasculares graves (MACE)**).

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 con control activo de 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 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 reportado 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 (por ej. sustratos proteicos sensibles de resistencia al cáncer de mama [BCRP], como rosuvastatina y sulfasalacina), los pacientes deben ser controlados ante la aparición de reacciones adversas con la administración concomitante (ver sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Interacciones medicamentosas**).

La administración concomitante de inductores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 puede dar lugar a una menor exposición de OMJJARA y, en consecuencia, a un riesgo de reducción de la eficacia. Por lo tanto, se recomienda el control 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 **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Interacciones medicamentosas**).

Mujeres en edad fértil

Dadas las incertidumbres sobre si OMJJARA puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales, las mujeres que toman anticonceptivos hormonales orales deben añadir un método de barrera durante el tratamiento y por lo menos 1 semana tras la última dosis de OMJJARA (ver las secciones **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Interacciones medicamentosas** y **Fertilidad, embarazo y lactancia**).

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 "libre de sodio".

Interacciones medicamentosas:

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

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) más 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 dar lugar a una menor exposición a momelotinib y, en consecuencia, a un riesgo de reducción de la eficacia. Por lo tanto, se recomienda el control 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)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 control de reacciones adversas con el uso concomitante de inhibidores OATP1B1/1B3, incluyendo ciclosporinas.

Efecto de momelotinib en otros medicamentos

Transportadores

Momelotinib es un inhibidor in vitro 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.

Momelotinib puede inhibir los transportadores de cationes orgánicos (OCT1). El metabolito activo de momelotinib, M21, puede inhibir el transportador de extrusión de compuestos tóxicos y multifármacos (MATE1). 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 (por 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 (por ej. teofilina, tizanidina) o CYP2B6 (por 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 X de pregnano (PXR) a parte de CYP3A4 y la eficacia de la administración concomitante de anticonceptivos orales puede verse reducida (ver las secciones **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** y **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacocinéticas**).

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad:

Carcinogénesis/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.

Toxicidad reproductiva

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

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas mientras están tomando OMJJARA. Actualmente se desconoce si OMJJARA puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica, 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 **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** y **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Interacciones medicamentosas**).

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 **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**). En base a su mecanismo de acción, OMJJARA puede causar daño fetal. Como 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 **CONTRAINDICACIONES**). Si se utiliza OMJJARA durante el embarazo o si la paciente 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 eventos adversos tras la lactancia de madres tratadas (ver sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**). No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. OMJJARA está contraindicado durante la lactancia (ver sección **CONTRAINDICACIONES**).

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 **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

OMJJARA puede tener una influencia menor sobre la capacidad para conducir y usar 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 usen máquinas (ver sección **REACCIONES ADVERSAS**).

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 4). 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 (11%). La reacción adversa más frecuente que dio lugar a interrupción del tratamiento con OMJJARA fue trombocitopenia (2%). La reacción adversa más frecuente que requirió una reducción de dosis y/o interrupción del tratamiento fue trombocitopenia (7%).

Tabla de reacciones adversas

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 **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacodinámicas**). Las reacciones adversas se encuentran mencionadas según la clasificación por órganos y sistemas (SOC) de MedDRA y por frecuencia. Dentro de cada frecuencia agrupada, las reacciones adversas se presentan en orden descendiente de gravedad. Las frecuencias se definen de la siguiente manera:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

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

Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ a $<1/100$

Raras: $\geq 1/1\,000$ a $<1/1000$

Tabla 4: Resumen de reacciones adversas reportadas 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, rubor | Frecuente |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Tos | Muy frecuente |
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea, dolor abdominal, náuseas | Muy frecuente |
| | Vómitos, estreñimiento | Frecuente |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Artralgia, dolor en las extremidades | Frecuente |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Astenia, fatiga | Muy frecuente |
| | Pirexia | Frecuente |
| Exploraciones complementarias | Alanina transaminasa (ALT) elevada, aspartato transaminasa (AST) elevada | Frecuente |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de | Contusión | Frecuente |

| | | |
|-----------------------------|--|--|
| procedimientos terapéuticos | | |
|-----------------------------|--|--|

^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.

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) reportadas 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 reportaron infecciones mortales en el 2,2% de los pacientes (10/448) (se reportaron 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 experimentaron trombocitopenia, el 12% (54/448) de los pacientes tratados con OMJJARA experimentaron trombocitopenia grave (\geq Grado 3). La proporción de pacientes que discontinuaron 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 experimentaron 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 discontinuaron el tratamiento debido a la neuropatía periférica fue del 0,7% (3/448).

ALT/AST elevada

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

Notificación de sospecha de reacciones adversas

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite un control continuado de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia (011-4340-0866 ó www.anmat.gov.ar).

Para reportar reacciones adversas puede comunicarse con GSK Biopharma Argentina S.A. al 0800 220 4752.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Si se sospecha de una sobredosis, el paciente debe ser controlado 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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777. Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIÓN:

- OMJJARA 100 mg: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos, un desecante de gel de sílice y un relleno de poliéster.
- OMJJARA 150 mg: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos, un desecante de gel de sílice y un relleno de poliéster.
- OMJJARA 200 mg: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos, un desecante de gel de sílice y un relleno de poliéster.

CONSERVACIÓN:

Conservar por debajo de 30 °C en el frasco original para protegerlo de la humedad.
No eliminar el desecante. No ingerir el desecante.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 60.289.

Titular: GSK Biopharma Argentina S.A.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE al 0800 220 4752.

Directora Técnica: Clarisa del Campo - Farmacéutica.

Establecimiento elaborador: Patheon Inc. 2100 Syntex Court, Mississauga ON, L5N 7K9, Canadá.

Importado por: GSK Biopharma Argentina S.A. - Lab.: Heredia 563, (C1427CNG) CABA, Argentina.

Adm.: Av. del Libertador 7202, piso 4, (C1429BMS), CABA, Argentina.

LIBRE DE GLUTEN.

UK SmPC Enero/2024

Fecha de última revisión: 18/12/24. - Disp. N° DI-2024-11221-APN-ANMAT#MS.

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías GSK.

© 2025 Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aún cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado).

Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica.

OMJJARA
MOMELOTINIB 100 mg / 150 mg / 200 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral

Venta Bajo Receta Archivada

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. Ver el final de la sección 4 sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea la totalidad de este prospecto cuidadosamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que usted puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento ha sido recetado solamente para usted. No debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero. Esto incluye cualquier efecto adverso que no se menciona en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. ¿Qué es OMJJARA y para qué se utiliza?
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar OMJJARA
3. Como tomar OMJJARA
4. Posibles efectos adversos
5. Como conservar OMJJARA
6. Contenido del envase y otra información
7. Leyendas finales

1. ¿Qué es OMJJARA y para qué se utiliza?

OMJJARA contiene el principio activo denominado momelotinib. Momelotinib es un tipo de medicamento conocido como *inhibidor de la proteína quinasa*.

OMJJARA se usa para tratar el agrandamiento del bazo u otros síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con mielofibrosis, una forma rara de cáncer de la sangre, y con anemia de moderada a grave.

En la mielofibrosis, la médula ósea se sustituye por tejido cicatricial y se clasifica como:

- mielofibrosis primaria, que se desarrolla en personas que anteriormente no hayan tenido problemas con su médula ósea, o;
- mielofibrosis secundaria, que se desarrolla en personas que tienen otros cánceres de la sangre, provocando que su cuerpo produzca demasiados glóbulos rojos (mielofibrosis secundaria a policitemia vera) o plaquetas, que ayuda a la sangre a coagular (mielofibrosis secundaria a trombocitemia esencial).

Como funciona OMJJARA

Una de las características de la mielofibrosis es el agrandamiento del bazo. La mielofibrosis es un trastorno de la médula ósea, en la cual la médula se sustituye por tejido cicatricial. La médula alterada ya no puede producir suficiente cantidad de células sanguíneas normales y como resultado el bazo se agranda significativamente. OMJJARA bloquea la acción de ciertas proteínas, denominadas Janus Quinasas (JAK1, JAK2) y el receptor de la activina A, tipo 1 (ACVR1) que evitan la sobreproducción de citoquinas y reducen la inflamación. De este modo, OMJJARA alivia el tamaño del bazo agrandado, mejora la anemia y los síntomas como la fiebre, los sudores nocturnos, el dolor óseo y la pérdida de peso causada por la mielofibrosis.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar OMJJARA

No tome OMJJARA

- si es alérgico a momelotinib o a alguno de los demás ingredientes de este medicamento (mencionados en la sección 6). Si no está seguro si esto le aplica, **no tome OMJJARA** hasta que lo haya consultado con su médico.
- si está embarazada o en periodo de lactancia.

Advertencias y precauciones

Informe a su médico

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar OMJJARA o durante el tratamiento con OMJJARA:

- si tiene una **infección** o tiene infecciones frecuentes — los signos de una infección pueden incluir fiebre, escalofríos, tos, problemas respiratorios, diarrea, vómitos, dolor o sensación de ardor al orinar
- si ha tenido hepatitis B por un periodo de tiempo prolongado (crónico), la hepatitis B se puede volver activa de nuevo
- si tiene sangrados o hematomas inusuales bajo la piel, sangrado más prolongado de lo habitual tras una extracción de sangre o sangrado de las encías — estos pueden ser signos de niveles bajos de plaquetas en sangre (componentes que ayudan a la coagulación sanguínea), también denominado trombocitopenia
- si tiene algún **problema hepático**. Su médico le puede prescribir una dosis más baja de OMJJARA.

En otros tipos de medicamentos similares utilizados para el tratamiento de la artritis reumatoide se han observado: problemas de corazón, coágulos sanguíneos y cáncer. Consulte a su médico o farmacéutico antes o durante su tratamiento:

- si es mayor de 65 años. Los pacientes con 65 años o mayores tienen un mayor riesgo de padecer problemas de corazón incluyendo un ataque al corazón y algunos tipos de cáncer.
- si tiene o ha tenido problemas de corazón.
- si tiene o ha tenido cáncer.
- si es fumador o ha sido fumador en el pasado.
- si ha tenido previamente coágulos sanguíneos en las venas de sus piernas (trombosis venosa profunda) o pulmones (embolia pulmonar) o si tiene un mayor riesgo de desarrollar esto, por ejemplo, si:
 - ha tenido una cirugía mayor reciente.
 - usa anticonceptivos hormonales/terapia de reemplazo hormonal.
 - usted o un familiar cercano han sido diagnosticados con trastorno de la coagulación sanguínea.

Informe a su médico inmediatamente si tiene:

- falta de aliento repentino o dificultad para respirar.
- dolor torácico o dolor en la parte superior de la espalda.
- hinchazón de la pierna o el brazo.
- dolor o sensibilidad en la pierna.
- enrojecimiento o decoloración en la pierna o en el brazo.

Estos pueden ser signos de coágulos sanguíneos en las venas.

- si nota algunos crecimientos nuevos de la piel o cambios en los crecimientos existentes. Su médico

le puede recomendar que se haga exámenes periódicos de la piel mientras esté tomando OMJJARA.

Su médico comentará con usted si OMJJARA es adecuado para usted.

Análisis de sangre

Antes y durante el tratamiento, su médico le realizará análisis de sangre para revisar sus niveles de las células de la sangre (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas) así como el funcionamiento del hígado. Su médico puede ajustar la dosis o interrumpir el tratamiento en base a los resultados de estos análisis de sangre.

Niños y adolescentes

OMJJARA no debe administrarse en niños menores de 18 años, dado que este medicamento no ha sido estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y OMJJARA

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye preparaciones herbales o medicamentos sin receta. Esto es debido a que OMJJARA puede afectar al funcionamiento de otros medicamentos. Además, algunos medicamentos pueden afectar al funcionamiento de OMJJARA.

Es particularmente importante que mencione cualquiera de los medicamentos que contengan algunos de los siguientes principios activos, ya que su médico puede necesitar ajustar la dosis de OMJJARA o del otro medicamento.

Los siguientes medicamentos pueden aumentar el riesgo de efectos adversos con OMJJARA:

- ciclosporina (utilizada para prevenir el rechazo del trasplante)

Los siguientes medicamentos pueden reducir la eficacia de OMJJARA:

- carbamazepina (utilizada para tratar la epilepsia y controlar los ataques y las convulsiones)
- fenobarbital (utilizada para tratar la epilepsia y controlar los ataques y las convulsiones)
- fenitoína (utilizada para tratar la epilepsia y controlar los ataques y las convulsiones)
- hierba de San Juan (Hypericum perforatum), un producto herbal.

OMJJARA puede afectar a otros medicamentos:

- rosuvastatina (una estatina utilizada para disminuir el colesterol)
- sulfasalazina (utilizada para tratar la artritis reumatoide)
- metformina (utilizada para disminuir los niveles de azúcar en sangre)
- teofilina (utilizada para tratar los problemas respiratorios)
- tizanadina (utilizada para tratar los espasmos musculares)
- ciclofosfamida (utilizada para tratar el cáncer)

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

No debe tomar OMJJARA durante el embarazo. Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, no tome este medicamento, ya que podría dañar a su bebé. Consulte a su médico para que la aconseje.

Si es una mujer que pudiera quedar embarazada, debe utilizar métodos **anticonceptivos** muy eficaces mientras esté tomando OMJJARA y debe seguir utilizando estos métodos anticonceptivos muy eficaces **durante al menos una semana** después de haber tomado la última dosis. Actualmente se desconoce si OMJJARA puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales, por lo que se recomienda añadir un método de barrera durante el tratamiento y **durante al menos una semana** después de haber tomado la última dosis de OMJJARA. Su médico le podría solicitar realizar una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento para confirmar que no está embarazada.

Si se queda embarazada mientras esté tomando OMJJARA, **informe a su médico inmediatamente**.

Se solicita a las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con OMJJARA comunicarse con GSK Biopharma Argentina S.A. al teléfono 0800 220 4752.

Lactancia

No debe tomar OMJJARA durante la lactancia. Se desconoce si el medicamento pasa a la leche materna. No se puede excluir el riesgo en los niños lactantes.

Informe a su médico si está en periodo de lactancia antes de tomar este medicamento.

Se solicita a las mujeres que estén en período de lactancia durante el tratamiento con OMJJARA comunicarse con GSK Biopharma Argentina S.A. al teléfono 0800 220 4752.

Fertilidad

Se desconoce si OMJJARA afecta a la fertilidad masculina o femenina en humanos. OMJJARA tiene efectos sobre la fertilidad en animales. Si usted o su pareja tiene la intención de quedar embarazada, consulte a su médico para que la aconseje antes o mientras esté tomando este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

OMJJARA puede tener efectos adversos que afecten su capacidad para conducir. Si se siente mareado o tiene visión borrosa, no conduzca o utilice máquinas hasta que estos efectos adversos hayan desaparecido.

OMJJARA contiene lactosa y sodio

OMJJARA contiene lactosa (azúcar de la leche). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

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

3. Cómo tomar OMJJARA

Tome siempre este medicamento exactamente como se lo indicó su médico o farmacéutico. Consulte a su médico o farmacéutico si no está seguro.

Cuánto medicamento tomar

La dosis de inicio recomendada de OMJJARA es 200 mg tomados una vez al día por vía oral.

Su médico le puede recomendar una dosis más baja si tiene problemas hepáticos.

Si experimenta efectos adversos (tales como sangrado o hematomas inusuales, diarrea o náuseas) mientras esté tomando OMJJARA, su médico le puede recomendar una dosis más baja, o interrumpir o dejar definitivamente el tratamiento (ver sección 4).

Cómo tomar el medicamento

Tome OMJJARA cada día a la misma hora, con o sin alimentos.

Durante cuánto tiempo tomar el medicamento

Continue tomando OMJJARA durante el tiempo que le indique su médico. Este es un tratamiento prolongado.

Su médico controlará periódicamente su estado para asegurar que el tratamiento está teniendo el efecto deseado.

Consulte a su médico si tiene preguntas sobre cuánto tiempo tomar OMJJARA.

Si toma más OMJJARA del que debe

Si accidentalmente toma más OMJJARA del que le ha recetado su médico, **contacte a su médico** inmediatamente.

Si olvida tomar OMJJARA

Simplemente tome la próxima dosis a la hora establecida el día siguiente. No tome una dosis doble para compensar el comprimido olvidado.

Si interrumpe la toma de OMJJARA

No interrumpa el tratamiento con OMJJARA a menos que lo haya acordado con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los experimenten.

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, que le preocupe.

Efectos adversos graves

Algunos efectos adversos pueden ser graves. Busque atención médica inmediatamente antes de tomar la siguiente dosis prevista si experimenta los siguientes efectos adversos graves:

Efectos adversos muy frecuentes

Pueden afectar a **más de 1 de cada 10** personas:

- infecciones — los signos o síntomas pueden incluir fiebre, escalofríos, tos, problemas respiratorios, diarrea, vómitos, dolor o sensación de ardor al orinar
- recuento bajo de plaquetas en sangre (*trombocitopenia*) que puede provocar hematomas o sangrados más prolongados de lo habitual si se hace daño.

Otros efectos adversos

Otros posibles efectos adversos son los que se mencionan a continuación:

Efectos adversos muy frecuentes

Pueden afectar a **más de 1 de cada 10** personas:

- mareo
- dolor de cabeza
- tos
- diarrea
- ganas de vomitar (*náuseas*)
- dolor de estómago (*dolor abdominal*)
- sentirse débil (*astenia*)
- cansancio (*fatiga*).

Efectos adversos frecuentes

Pueden afectar hasta a **1 de cada 10** personas:

- nivel bajo de un tipo de glóbulos blancos (*neutropenia*) que puede aumentar el riesgo de infección
- deficiencia de vitamina B1 (*tiamina*) que puede causar pérdida de apetito, falta de energía, irritabilidad
- entumecimiento, sensación de hormigueo o debilidad de los brazos, manos, piernas o pies (*neuropatía periférica*)
- sensación anormal de hormigueo (*parestesia*)
- desvanecimientos (*síncope*)
- sensación de dar vueltas (*vértigo*)
- visión borrosa
- enrojecimiento repentino de la cara, el cuello o la parte superior del pecho (*rubor*)
- sangrado localizado bajo la piel (*hematoma*)
- presión sanguínea baja que puede causar aturdimiento cuando se pone de pie (*hipotensión*)
- estreñimiento
- vómitos
- dolor articular (*artralgia*)
- dolor en las extremidades, manos o pies
- fiebre (*pirexia*)

- cambios en los resultados de los análisis de sangre (*alanina aminotransferasa elevada y aspartato aminotransferasa elevada*). Esto pueden ser signos de problemas hepáticos.
- moretones (*contusión*).

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si cualquiera de los efectos adversos mencionados se vuelven **graves o molestos**, o si nota cualquier efecto adverso que no se mencione en este prospecto.

Informe de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero. Esto incluye cualquier posible efecto adverso que no se menciona en este prospecto.

Para reportar efectos adversos puede comunicarse con GSK Biopharma Argentina S.A. al 0800 220 4752. Al informar los efectos adversos usted puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Cómo conservar OMJJARA

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la etiqueta del envase y en el estuche después de Vto. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 30 °C en el envase original para protegerlo de la humedad. No quitar el desecante. No tragar el desecante.

No tirar ningún medicamento por los desagües ni a la basura doméstica. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que ya no usa. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase y otra información

Composición de OMJJARA

El principio activo es momelotinib.

- Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene momelotinib dihidrocloruro monohidrato equivalente a 100 mg de momelotinib.
- Cada comprimido recubierto de 150 mg contiene momelotinib dihidrocloruro monohidrato equivalente a 150 mg de momelotinib.
- Cada comprimido recubierto de 200 mg contiene momelotinib dihidrocloruro monohidrato equivalente a 200 mg de momelotinib.
- Los demás excipientes son:

Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, glicolato sódico de almidón (Tipo A), estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra y galato de propilo.

Recubrimiento del comprimido: Opadry II marrón que contiene alcohol polivinílico, macrogoles, dióxido de titanio (E 171), talco, óxido de hierro amarillo (E 172) y óxido de hierro rojo (E 172).

Ver la sección 2 - OMJJARA contiene lactosa y sodio.

Aspecto de OMJJARA y contenido del envase

OMJJARA 100 mg comprimidos recubiertos son comprimidos marrones con forma redonda, grabados con una "M" subrayada en un lado y "100" en el otro lado.

OMJJARA 150 mg comprimidos recubiertos son comprimidos marrones con forma triangular, grabados con una "M" subrayada en un lado y "150" en el otro lado.

OMJJARA 200 mg comprimidos recubiertos son comprimidos marrones con forma de cápsula, grabados con una "M" subrayada en un lado y "200" en el otro lado.

Cada envase de OMJJARA comprimidos recubiertos está disponible en un envase blanco con precinto y tapa a prueba de niños.

Cada envase contiene 30 comprimidos, un desecante de gel de sílice, un relleno de poliéster y está envasado en una caja de cartón.

7. Leyendas finales

Este folleto resume la información más importante de OMJJARA, para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE A SU MÉDICO. Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños. No use este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado.

Usted puede administrar OMJJARA hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome OMJJARA luego de la fecha de vencimiento.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 60.289.

Titular: GSK Biopharma Argentina S.A.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE al 0800 220 4752.

Directora Técnica: Clarisa del Campo - Farmacéutica.

Establecimiento elaborador: Patheon Inc. 2100 Syntex Court, Mississauga ON, L5N 7K9, Canadá.

Importado por: **GSK Biopharma Argentina S.A.** - Lab.: Heredia 563, (C1427CNG) CABA, Argentina. Adm.: Av. del Libertador 7202, piso 4, (C1429BMS), CABA, Argentina.

LIBRE DE GLUTEN.

UK SmPC Enero/2024

Fecha de última revisión: 18/12/24. Disp. N° DI-2024-11221-APN-ANMAT#MS.

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías GSK.

© 2025 Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.