

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Olumiant 2 mg филмирани таблетки

Olumiant 4 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Olumiant 2 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 2 mg барицитиниб (baricitinib).

Olumiant 4 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 4 mg барицитиниб (baricitinib).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Olumiant 2 mg филмирани таблетки

Светлорозови, 9,0 x 7,5 mm продълговати таблетки с надпис “Lilly” върху едната страна и “2” – върху другата.

Olumiant 4 mg филмирани таблетки

Розови, 8,5 mm кръгли таблетки с надпис “Lilly” върху едната страна и “4” – върху другата.

Таблетките имат вдлъбнат участък върху всяка страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

Olumiant е показан за лечение на умерено тежък до тежък активен ревматоиден артрит при възрастни пациенти, които не се повлияват адекватно или имат непоносимост към лечение с едно или повече модифициращи болестта антиревматоидни лекарства. Olumiant може да се използва като монотерапия или в комбинация с метотрексат (вж. точки 4.4, 4.5, 5.1 за налични данни относно различни комбинации).

Атопичен дерматит

Olumiant е показан за лечение на умерено тежък до тежък атопичен дерматит при възрастни пациенти, които са кандидати за системна терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне от лекари с опит в диагностиката и лечението на заболяванията за които е показан Olumiant.

Дозировка

Ревматоиден артрит

Препоръчителната доза Olumiant е 4 mg веднъж дневно. Доза от 2 mg веднъж дневно е подходяща за пациенти на възраст ≥ 75 години и може да е подходяща за пациенти с анамнеза за хронични или рецидивиращи инфекции. Доза от 2 mg веднъж дневно може да се има предвид също и за пациенти, постигнали траен контрол на активността на заболяването с 4 mg веднъж дневно и отговарящи на изискванията за постепенно намаляване на дозата (вж. точка 5.1).

Атопичен дерматит

Препоръчителната доза Olumiant е 4 mg веднъж дневно. Доза от 2 mg веднъж дневно е подходяща за пациенти на възраст ≥ 75 години и може да е подходяща за пациенти с анамнеза за хронични или рецидивиращи инфекции. Доза от 2 mg веднъж дневно може да се има предвид също и за пациенти, постигнали траен контрол на активността на заболяването с 4 mg веднъж дневно и отговарящи на изискванията за постепенно намаляване на дозата (вж. точка 5.1).

Olumiant може да се използва със или без локални кортикостероиди. Ефикасността на Olumiant може да се повиши, когато се прилага с локални кортикостероиди (вж. точка 5.1). Могат да се използват локални инхибитори на калциневрин, но те трябва да бъдат запазени само за чувствителни зони, като например лицето, шията, интертригинозните и гениталните области.

Трябва да се обмисли прекратяване на лечението при пациенти, при които няма доказателства за терапевтична полза след 8 седмици лечение.

Започване на лечението

Лечение не трябва да се започва при пациенти с абсолютен брой на лимфоцитите (ALC) по-малък от $0,5 \times 10^9$ клетки/l, абсолютен брой на неутрофилите (ANC) по-малък от 1×10^9 клетки/l, или които имат стойност на хемоглобина по-ниска от 8 g/dl. Лечение може да се започне след като стойностите се покачат над тези граници (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане

Препоръчителната доза е 2 mg веднъж дневно при пациенти с креатининов клирънс между 30 и 60 ml/минута. Olumiant не се препоръчва за употреба при пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/минута (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане. Olumiant не се препоръчва за употреба при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Едновременно приложение с инхибитори на OAT3

Препоръчителната доза е 2 mg веднъж дневно при пациенти, приемащи инхибитори на транспортера на органични аниони 3 (OAT3) със силен инхибиторен потенциал, като пробенецид (вж. точка 4.5).

Старческа възраст

Клиничният опит при пациенти на възраст ≥ 75 години е много ограничен и при тези пациенти е подходяща начална доза от 2 mg.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Olumiant при деца и юноши на възраст от 0 до 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение

Olumiant трябва да се приема веднъж дневно със или без храна и може да се приема по всяко време на деня.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Бременност (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Инфекции

Барицитиниб се асоциира с повишена честота на инфекции, като инфекции на горните дихателни пътища, в сравнение с плацебо (вж. точка 4.8). В клинични проучвания при ревматоиден артрит при нелекувани пациенти, комбинацията с метотрексат води до повишена честота на инфекции в сравнение с монотерапия с барицитиниб.

Преди започване на лечение при пациенти с активни, хронични или рецидивиращи инфекции внимателно трябва да се разгледат рисковете и ползите от лечението с Olumiant (вж. точка 4.2). Ако се развие инфекция, пациентът трябва да се мониторира внимателно и лечението с Olumiant трябва временно да бъде прекъснато, ако пациентът не се повлиява от стандартно лечение. Лечението с Olumiant не трябва да се възобновява докато инфекцията не отзвучи.

Туберкулоза

Преди започване на лечение с Olumiant пациентите трябва да бъдат изследвани за туберкулоза (ТБК). Olumiant не трябва да се прилага на пациенти с активна ТБК. Преди започване на лечение с Olumiant при пациенти с нелекувана преди това латентна ТБК трябва да се има предвид противотуберкуозна терапия.

Хематологични нарушения

Абсолютен брой на неутрофилите (ANC) $< 1 \times 10^9$ клетки/l и абсолютен брой на лимфоцитите (ALC) $< 0,5 \times 10^9$ клетки/l са съобщени при по-малко от 1 % от пациентите в клиничните изпитвания. Хемоглобин < 8 g/dl е съобщен при по-малко от 1 % от пациентите в клинични изпитвания при ревматоиден артрит.

Лечение не трябва да се започва или то трябва временно да се прекъсне, при пациенти с ANC $< 1 \times 10^9$ клетки/l, ALC $< 0,5 \times 10^9$ клетки/l или хемоглобин < 8 g/dl, наблюдавани по време на рутинно лечение на пациента (вж. точка 4.2).

Рискът от лимфоцитоза се увеличава при пациенти в старческа възраст с ревматоиден артрит. Съобщени са редки случаи на лимфопролиферативни заболявания.

Реактивиране на вирусна инфекция

В клинични проучвания е съобщено за реактивиране на вирусна инфекция, включително случаи на реактивиране на херпес вирус (например, херпес зостер, херпес симплекс) (вж. точка 4.8). В клинични проучвания при ревматоиден артрит херпес зостер се съобщава по-

често при пациенти на възраст ≥ 65 години, които преди това са лекувани както с биологични, така и с конвенционални модифициращи болестта антиревматоидни лекарства (DMARDs). Ако пациент развие херпес зостер, лечението с Olumiant трябва временно да се прекъсне докато епизодът отзвучи.

Преди започване на лечение с Olumiant трябва да се извърши скрининг за вирусен хепатит в съответствие с клиничните насоки. Пациенти с данни за активна хепатит В или С инфекция са изключени от клиничните проучвания. Допуска се да участват пациенти, които са позитивни за антитела срещу хепатит С, но са негативни за РНК на вируса на хепатит С. Пациенти с антитела срещу хепатит В повърхностен антиген и хепатит В коров антиген, без хепатит В повърхностен антиген, също са допуска да участват; такива пациенти трябва да бъдат проследявани за експресия на ДНК на вируса на хепатит В (HBV). Ако бъде открита ДНК на HBV, трябва да се направи консултация с хепатолог, за да се определи дали е оправдано прекъсване на лечението.

Ваксинация

Липсват данни относно отговора при ваксиниране с живи ваксини при пациенти, получаващи барицитиниб. Не се препоръчва употребата на живи, атенюирани ваксини по време на лечение с Olumiant или непосредствено преди него. Преди започване на лечението с Olumiant, се препоръчва на всички пациенти да бъдат направени всички необходими имунизации в съответствие с настоящия имунизационен календар.

Липиди

При пациенти, лекувани с барицитиниб, в сравнение с плацебо, е съобщено доза-зависимо повишаване на липидните параметри в кръвта (вж. точка 4.8). Повишените стойности на LDL холестерол намаляват до нивата преди лечението в отговор на лечение със статини. Липидните параметри трябва да бъдат оценени приблизително 12 седмици след започване на лечението с Olumiant и след това пациентите трябва да бъдат лекувани съгласно международните клинични насоки за хиперлипидемия. Не е установен ефектът на повишаването на стойностите на тези липидни параметри върху сърдечносъдовата заболяемост и смъртност.

Повишение на чернодробните трансаминази

Съобщава се за дозозависимо повишаване на активността на аланин трансаминазата (ALT) и аспартат трансаминазата (AST) в кръвта при пациенти, лекувани с барицитиниб, в сравнение с плацебо (вж. точка 4.8). При по-малко от 1 % от пациентите в клинични проучвания е съобщено повишаване на ALT и AST до ≥ 5 и ≥ 10 x горната граница на нормата (ULN). В клинични проучвания при ревматоиден артрит при нелекувани пациенти, комбинацията с метотрексат води до нарастване на честотата на повишаване на стойностите на чернодробните трансаминази в сравнение с монотерапия с барицитиниб (вж. точка 4.8).

Ако по време на рутинно лечение на пациент се наблюдава повишаване на стойностите на ALT и AST и се предполага лекарствено-индуцирано увреждане на черния дроб, приемът на Olumiant трябва временно да се спре, докато се изключи тази диагноза.

Злокачествени заболявания

Рискът от злокачествени заболявания, включително лимфом, е увеличен при пациенти с ревматоиден артрит. Имуномодулиращите лекарствени продукти могат да увеличат риска от злокачествени заболявания, включително лимфом. Клиничните данни са недостатъчни за оценка на възможната заболяемост от злокачествени заболявания след експозиция на барицитиниб. Продължават оценките за дългосрочна безопасност.

Венозен тромбоемболизъм

При пациенти, получаващи барицитиниб са съобщени събития на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ). Olumiant трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с рискови фактори за ДВТ/БЕ, като напреднала възраст, затлъстяване, анамнеза за ДВТ/БЕ в миналото, или пациенти подложени на операция и имобилизация. Ако се появят клинични признаци на ДВТ/БЕ, лечението с Olumiant трябва да се прекрати и пациентите трябва незабавно да се оценят, последвано от подходящо лечение.

Лабораторен мониторинг

Таблица 1. Лабораторни изследвания и насоки за мониториране

Лабораторно изследване	Действие	Насоки за мониториране
Липидни параметри	Пациентите трябва да бъдат лекувани в съответствие с международните клинични насоки за хиперлипидемия	12 седмици след започване на лечението и след това в съответствие с международните клинични насоки за хиперлипидемия
Абсолютен брой на неутрофилите (ANC)	Лечението трябва да бъде прекъснато, ако ANC е $< 1 \times 10^9$ клетки/л и може да започне отново щом като ANC се върне над тази стойност	Преди започване на лечението и след това в съответствие с рутинното лечение на пациента
Абсолютен брой на лимфоцитите (ALC)	Лечението трябва да бъде прекъснато, ако ALC е $< 0,5 \times 10^9$ клетки/л и може да започне отново щом като ALC се върне над тази стойност	
Хемоглобин (Hb)	Лечението трябва да бъде прекъснато, ако Hb е < 8 g/dl и може да започне отново щом като Hb се върне над тази стойност	
Чернодробни трансаминази	Лечението трябва временно да бъде прекъснато, ако се предполага лекарствено-индуцирано увреждане на черния дроб	

Имуносупресивни лекарствени продукти

Не се препоръчва комбинация с биологични DMARDs, биологични имуномодулатори или други инхибитори на Janus киназата (JAK), тъй като риск от допълнителна имуносупресия не може да бъде изключен.

При ревматоиден артрит данните относно употребата на барицитиниб с мощни имуносупресивни лекарствени продукти (например азатиоприн, такролимус, циклоспорин) са ограничени и трябва да се внимава при използване на подобни комбинации (вж. точка 4.5).

При атопичен дерматит комбинацията с циклоспорин или други мощни имуносупресори не е проучена и не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Свърхчувствителност

От постмаркетинговия опит са съобщени случаи на лекарствена свърхчувствителност, свързана

с приложението на барицитиниб. Ако възникне някаква сериозна алергична или анафилактична реакция, приемът на барицитиниб трябва незабавно да се прекрати.

Дивертикулит

В клинични изпитвания и от постмаркетингови източници са съобщени събития на дивертикулит и гастроинтестинална перфорация. Барицитиниб трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с дивертикуларна болест и особено при пациенти на продължително съпътстващо лечение с лекарства, свързани с повишен риск от дивертикулит: нестероидни противовъзпалителни лекарства, кортикостероиди и опиоидни аналгетици. Пациентите с новопоявили се абдоминални признаци и симптоми трябва незабавно да бъдат оценени за ранно идентифициране на дивертикулит или гастроинтестинална перфорация.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Имуносупресивни лекарствени продукти

Не е изучавана комбинацията с биологични DMARDs, биологични имуномодулатори или други JAK инхибитори. При ревматоиден артрит употребата на барицитиниб с мощни имуносупресивни лекарствени продукти, като азатиоприн, такролимус или циклоспорин, са ограничени в клинични проучвания на барицитиниб и не може да бъде изключен риск от допълнителна имуносупресия. При атопичен дерматит комбинацията с циклоспорин или други мощни имуносупресори не е проучена и не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Възможности други лекарствени продукти да повлияят върху фармакокинетиката на барицитиниб

Транспортери

In vitro барицитиниб е субстрат за транспортера на органични аниони 3 (OAT3), P-гликопротеина (Pgp), протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP) и протеина, способстващ за елиминиране на множество лекарства и токсини (MATE -multidrug and toxic extrusion)2-K. В клинично-фармакологични проучвания приложението на доза пробенецид (инхибитор на OAT3 със силен инхибиторен потенциал) води до приблизително 2-кратно увеличаване на AUC_(0-∞) без промяна на t_{max} или C_{max} на барицитиниб. Следователно, препоръчителната доза при пациенти, приемащи инхибитори на OAT3 със силен инхибиторен потенциал, като пробенецид, е 2 mg веднъж дневно (вж. точка 4.2). Не са провеждани клинично-фармакологични проучвания с инхибитори на OAT3 с по-слаб инхибиторен потенциал. Предлекарството лефлуномид бързо се превръща в терифлуномид, който е слаб инхибитор на OAT3, и следователно може да доведе до увеличаване на експозицията на барицитиниб. Тъй като не са провеждани специални проучвания за взаимодействие, трябва да се внимава при едновременно приложение на лефлуномид или терифлуномид с барицитиниб. Едновременната употреба на инхибиторите на OAT3 ибупрофен и диклофенак може да доведе до увеличаване на експозицията на барицитиниб, въпреки че техният инхибиторен потенциал към OAT3 е по-слаб в сравнение с пробенецид и следователно не се очаква клинично значимо взаимодействие. Едновременното приложение на барицитиниб с циклоспорин (инхибитор на Pgp/BCRP) или метотрексат (субстрат на някои транспортни протеини, включително OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 и MRP4) не води до клинично значими ефекти върху експозицията към барицитиниб.

Цитохром P450 изоензими

In vitro барицитиниб е субстрат на цитохром P450 ензим (CYP)3A4, макар че по-малко от 10 % от дозата се метаболизира чрез окисление. В клинично-фармакологични проучвания, едновременното приложение на барицитиниб с кетоконазол (силен инхибитор на CYP3A) не води до клинично значим ефект върху фармакокинетиката на барицитиниб. Едновременното приложение на барицитиниб с флуконазол (умерено силен инхибитор на CYP3A/CYP2C19/CYP2C9) или рифампицин (силен индуктор на CYP3A) не води до клинично значимо промени в експозицията на барицитиниб.

Лекарства, модифициращи стомашното рН

Повишаването на стомашното рН при прием на омепразол няма клинично значим ефект върху експозицията на барицитиниб.

Възможности на барицитиниб да повлияе върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Транспортери

In vitro барицитиниб не е инхибитор на OAT1, OAT2, OAT3, транспортера на органични катиони (OCT) 2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 и MATE2-K в клинично значими концентрации. Барицитиниб може да бъде инхибитор на OCT1 с клинично значение, въпреки че понастоящем не са известни селективни субстрати на OCT1, за които може да се предвидят клинично значими взаимодействия. В клинично-фармакологични проучвания няма клинично значими ефекти върху експозицията при едновременното приложение на барицитиниб с дигоксин (субстрат на Pgp) или с метотрексат (субстрат на различни транспортни протеини).

Цитохром P450 ензими

В клинично-фармакологични проучвания, едновременното приложение на барицитиниб със субстратите на CYP3A симвастатин, етинил естрадиол или левоноргестрел не води до клинично значими промени във фармакокинетиката на тези лекарства.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Доказано е, че сигналният път JAK/STAT участва в клетъчната адхезия и поляризация, което може да окаже влияние върху ранното ембрионално развитие. Липсват достатъчно данни от употребата на барицитиниб при бременни жени. Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Барицитиниб е тератогенен при плъхове и зайци. Проучвания при животни показват, че барицитиниб може да има вредни ефекти върху развитието на костите *in utero* при приложение на по-високи дози.

Olumiant е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и най-малко в продължение на 1 седмица след него. Ако пациентка забременее докато приема Olumiant, родителите трябва да бъдат информирани за възможния риск за фетуса.

Кърмене

Не е известно дали барицитиниб/метаболитите се екскретира(ат) в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на барицитиниб в млякото (вж. точка 5.3).

Не може да бъде изключен риск за новородените/кърмачетата и Olumiant не трябва да се използва по време на кърмене. Трябва да се вземе решение дали да се прекрати кърменето или да се спре терапията с Olumiant, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Проучвания при животни предполагат, че лечението с барицитиниб притежава потенциал за намаляване на фертилитета при жени, докато получават терапията, но няма ефект върху сперматогенезата при мъже (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Olumiant не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

В плацебо-контролирани клинични изпитвания при ревматоиден артрит, с продължителност до 16 седмици, най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР), които са наблюдавани при $\geq 2\%$ от пациентите, лекувани с Olumiant като монотерапия или в комбинация с конвенционални синтетични DMARDs, са повишени стойности на LDL холестерол (33,6%), инфекции на горните дихателни пътища (14,7%) и главоболие (3,8%). Инфекциите, съобщавани при лечение с Olumiant, включват херпес зостер (1,4%).

В плацебо-контролирани клинични изпитвания при atopичен дерматит, с продължителност до 16 седмици, най-често съобщаваните НЛР, които са наблюдавани при $\geq 2\%$ от пациентите, лекувани с Olumiant като монотерапия или в комбинация с локални кортикостероиди, са сходни с наблюдаваните при ревматоиден артрит, с изключение на повишен LDL холестерол (13,2%) и херпес симплекс (6,1%). При пациенти, лекувани с барицитиниб в клиничните изпитвания при atopичен дерматит, честотата на херпес зостер е много рядка.

Списък на нежеланите лекарствени реакции, представен в таблица

Ревматоиден артрит

Общо 3 770 пациенти са лекувани с Olumiant в клинични проучвания при ревматоиден артрит, което представлява 10 127 пациентогодини експозиция. От тях, на 2 960 пациенти с ревматоиден артрит е прилаган Olumiant най-малко за една година.

Седем плацебо-контролирани проучвания са обединени (1 142 пациенти, получаващи 4 mg веднъж дневно, и 1 215 пациенти, получаващи плацебо), за да се оцени безопасността на Olumiant в сравнение с плацебо в продължение на 16 седмици след започване на лечението.

Атопичен дерматит

Общо 2 531 пациенти са били лекувани с Olumiant в клинични проучвания при atopичен дерматит, което представлява общо 2 247 пациентогодини експозиция. От тях на 1 106 пациенти с atopичен дерматит е прилаган Olumiant най-малко за една година.

Пет плацебо-контролирани проучвания са обединени (489 пациенти, получаващи 4 mg веднъж дневно и 743 пациенти, получаващи плацебо) за оценка на безопасността на Olumiant в сравнение с плацебо в продължение на 16 седмици след започване на лечението.

Таблица 2. Нежелани реакции

Оценка на честотата: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$). Честотата в таблица 2 се основава на интегрирани данни за двете показания – ревматоиден артрит и atopичен дерматит, освен ако не е посочено друго; когато при едно показание се наблюдават забележими разлики в честотата, те са представени като забележки под таблицата.

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести
Инфекции и инфестации	Инфекции на горните дихателни пътища	Херпес зостер, ^б Херпес симплекс Гастроентерит Инфекции на пикочните пътища Пневмония ^г	
Нарушения на кръвта и лимфната система		Тромбоцитоза >600 x 10 ⁹ клетки/l ^{а, г}	Неутропения <1 x 10 ⁹ клетки/l ^а
Нарушения на метаболизма и храненето	Хиперхолестеролемия ^а		Хипертриглицеридемия ^а
Нарушения на нервната система		Главоболие	
Стомашно-чревни нарушения		Гадене ^г Коремна болка	Дивертикулит
Хепатобилиарни нарушения		Повишени стойности на ALT ≥ 3 x ULN ^{а, г}	Повишени стойности на AST ≥ 3 x ULN ^а
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив Акне ^в	
Нарушения на имунната система			Подуване на лицето, уртикария
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Белодробна емболия
Съдови нарушения			Дълбока венозна тромбоза
Изследвания		Повишени стойности на креатинфосфокиназата >5 x ULN ^{а, в}	Покачване на теглото

^а Включва промени, открити по време на лабораторния мониторинг (вж. текста по-долу).

^б Честотата на херпес зостер се основава на клинични изпитвания при ревматоиден артрит.

^в Честотата на акне и повишени стойности на креатинфосфокиназа > 5 x ULN се основава на сборните клинични изпитвания при ревматоиден артрит и атопичен дерматит. При пациенти, лекувани с барицитиниб в клиничните изпитвания при ревматоиден артрит, тези събития са в категория по честота „нечести“.

^г Честотата на пневмония, тромбоцитоза > 600 x 10⁹ клетки/l, гадене и повишени стойности на ALT ≥ 3 x ULN се основава на сборните клинични изпитвания при ревматоиден артрит и атопичен дерматит. При пациенти, лекувани с барицитиниб в клиничните изпитвания при атопичен дерматит, тези събития са в категория по честота „нечести“.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Стомашно-чревни нарушения

В клинични проучвания при ревматоиден артрит при нелекувани пациенти, в продължение на 52 седмици, честотата на гадене е по-висока при комбинираното лечение с метотрексат и Olumiant (9,3 %) в сравнение с монотерапия с метотрексат (6,2 %) или монотерапия с Olumiant

(4,4 %). Гаденето е най-често срещано през първите 2 седмици на лечението. В клинични проучвания при atopичен дерматит, с продължителност до 16 седмици, честотата на гадене при лечение с Olumiant е 0,8%.

В контролирани проучвания при ревматоиден артрит с продължителност до 16 седмици, коремна болка е наблюдавана при 2,1 % от пациентите, лекувани с Olumiant 4 mg и при 1,4 % от пациентите, лекувани с плацебо. Честотата на коремна болка в клиничните проучвания при atopичен дерматит е сходна. Случаите обикновено са леки, преходни, не са свързани с инфекциозни или възпалителни стомашно-чревни нарушения и не водят до прекъсване на лечението.

Инфекции

Ревматоиден артрит

В контролирани проучвания с продължителност до 16 седмици, честотата на всички инфекции (процент на пациентите с ≥ 1 събитие на 100 пациентогодини експозиция) е 101 в групата, получаваща Olumiant, в сравнение с 83 в групата, получаваща плацебо. Повечето инфекции са леки до умерени по тежест. В проучвания, в които са включени и двете дози, инфекции са съобщени при 31,9%, 28,8% и 24,1% от пациентите до 16-та седмица съответно в групите, получаващи 4 mg, 2 mg и плацебо. Съобщените проценти за Olumiant в сравнение с плацебо за свързани с инфекция НЛР са: инфекции на горните дихателни пътища (14,7 % спрямо 11,7 %), инфекции на пикочните пътища (3,4 % спрямо 2,7 %), гастроентерит (1,6 % спрямо 0,8 %), херпес симплекс (1,8 % спрямо 0,7 %) и херпес зостер (1,4 % спрямо 0,4 %). При нелекувани пациенти, в продължение на 52 седмици, честотата на инфекции на горните дихателни пътища е по-голяма при комбинираното лечение с метотрексат и Olumiant (26,0 %) в сравнение с монотерапията с метотрексат (22,9 %) или монотерапията с Olumiant (22,0 %). Честотата на сериозни инфекции с Olumiant (1,1 %) е подобна на тази при плацебо (1,2 %). При Olumiant, най-честите сериозни инфекции са херпес зостер и целулит. Честотата на сериозни инфекции остава постоянна по време на дългосрочната експозиция. Общата честота на сериозни инфекции в програмата на клинични проучвания е 3,2 на 100 пациентогодини.

Атопичен дерматит

В контролирани проучвания с продължителност до 16 седмици, честотата на всички инфекции (процент от пациентите с ≥ 1 събитие на 100 пациентогодини експозиция) е 155 в групата, получаваща Olumiant 4 mg в сравнение със 118 в групата, получаваща плацебо. Повечето инфекции са леки до умерени по тежест. Инфекции са съобщени при 31,5 %, 29,8 % и 24,2 % от пациентите до 16-та седмица съответно в групите, получаващи 4 mg, 2 mg и плацебо. Процентът от пациентите на Olumiant 4 mg, съобщаващи за свързани с инфекция НЛР, в сравнение с плацебо са: инфекции на горните дихателни пътища (17,5 % спрямо 14,1 %), инфекции на пикочните пътища (2,0 % спрямо 0,8 %), гастроентерит (1,2 % спрямо 0,5 %), херпес симплекс (6,1 % спрямо 2,7 %), херпес зостер (0 % спрямо 0,3 %) и пневмония (0 % спрямо 0,1 %). В клиничните проучвания при atopичен дерматит, честотата на инфекциите е по принцип сходна с тази, наблюдавана при пациенти с ревматоиден артрит, с изключение на пневмония, която е нечеста и на херпес зостер, която е много рядка. Има по-малко кожни инфекции, изискващи антибиотично лечение, при Olumiant 4 mg (3,4 %), отколкото при плацебо (4,4 %). Един и същ процент пациенти със сериозни инфекции е наблюдаван при Olumiant 4 mg и при плацебо (0,6 %). Общата честота на сериозните инфекции при барицитиниб в програмата на клинични изпитвания при atopичен дерматит е 2,1 на 100 пациентогодини.

Повишение на чернодробните трансаминази

В контролирани проучвания при ревматоиден артрит с продължителност до 16 седмици е наблюдавано повишение на стойностите на аланин трансаминазата (ALT) и на аспартат трансаминазата (AST) ≥ 3 x горната граница на нормата (ULN) при 1,4 % и 0,8 % от пациентите, лекувани с Olumiant, в сравнение съответно с 1,0 % и 0,8 % от пациентите, получавали плацебо.

При нелекувани пациенти комбинацията на Olumiant с потенциално хепатотоксични лекарствени продукти, например метотрексат, води до по-висока честота на повишени чернодробни трансминази. За период до 52 седмици, честотата на повишени стойности на ALT и AST $\geq 3 \times \text{ULN}$ е по-висока при комбинираното лечение с метотрексат и Olumiant (7,5 % и 3,8 %) в сравнение с монотерапията с метотрексат (2,9 % и 0,5 %) или монотерапията с Olumiant (1,9 % и 1,3 %).

В контролирани проучвания при атопичен дерматит с продължителност до 16 седмици повишаване на ALT и AST $\geq 3 \times \text{ULN}$ се наблюдава нечесто, при 0,2 % и 0,5 % от пациентите, лекувани с Olumiant 4 mg, в сравнение с 0,8 % и 0,8 % от пациентите, лекувани с плацебо.

При всички показания, дозозависими повишения на активността на ALT и AST в кръвта са съобщени също в проучвания с продължителност повече от 16 седмици. Повечето случаи на повишаване на чернодробните трансминази са били безсимптомни и преходни. Моделът и честотата на повишаване на ALT/AST остават стабилни с течение на времето, включително при дългосрочни разширени проучвания.

Повишаване на липидите

В клинични проучвания при ревматоиден артрит лечението с барицитиниб се свързва с дозозависимо повишаване на липидните параметри, включително на общия холестерол, триглицеридите, LDL холестерола и HDL холестерола. Няма промяна в съотношението LDL/HDL. Повишаване на стойностите е наблюдавано към 12-та седмица, като те остават стабилни след това на по-висока стойност отколкото изходната, включително в дългосрочни разширени проучвания.

В проучвания, които включват и двете дози, е наблюдавана дозова зависимост с повишен общ холестерол $\geq 5,17 \text{ mmol/l}$, съобщено при 48,8 %, 34,7 % и 17,8 % от пациентите до 16-та седмица, съответно в групите, получаващи 4 mg, 2 mg и плацебо.

Повишаването на стойностите на LDL холестерол намалява до нивата преди лечението в отговор на лечение със статини.

В клинични проучвания при атопичен дерматит лечението с барицитиниб се свързва с повишаване на липидните параметри, включително общия холестерол, LDL холестерола и HDL холестерола. Повишенията се наблюдават на 12-та седмица, а средният общ и LDL холестерол се увеличават през 52-та седмица. Няма увеличение на съотношението LDL/HDL. В контролирани проучвания с продължителност до 16 седмици не е наблюдавана дозова зависимост за общ холестерол, LDL холестерол или HDL холестерол. Няма повишение на нивата на триглицеридите.

В контролирани проучвания с продължителност до 16 седмици са наблюдавани следните честоти за Olumiant спрямо плацебо:

- Повишен общ холестерол $\geq 5,17 \text{ mmol/l}$:
 - Ревматоиден артрит: съответно 49,1 % спрямо 15,8 %
 - Атопичен дерматит: съответно 20,7 % спрямо 10,0 %
- Повишен LDL холестерол $\geq 3,36 \text{ mmol/l}$:
 - Ревматоиден артрит: съответно 33,6 % спрямо 10,3 %
 - Атопичен дерматит: съответно 13,2 % спрямо 6,3 %
- Повишен HDL холестерол $\geq 1,55 \text{ mmol/l}$:
 - Ревматоиден артрит: съответно 42,7 % спрямо 13,8 %
 - Атопичен дерматит: съответно 25,3 % спрямо 14,7 %
- Повишени триглицериди $\geq 5,65 \text{ mmol/l}$:
 - Ревматоиден артрит: съответно 0,4 % спрямо 0,5 %
 - Атопичен дерматит: съответно 0,7 % спрямо 0,8 %

Креатинфосфокиназа (СРК)

В контролирани проучвания при ревматоиден артрит с продължителност до 16 седмици повишаването на стойностите на СРК е нечесто. Значимо повишаване ($> 5 \times \text{ULN}$) е наблюдавано при 0,8 % от пациентите, лекувани с Olumiant, и при 0,3 % от пациентите, получавали плацебо. Наблюдавана е дозова зависимост с повишени стойностите на СРК $\geq 5 \times \text{ULN}$, съобщено при 1,5 %, 0,8 % и 0,6 % от пациентите към 16-та седмица, съответно в групите, получаващи 4 mg, 2 mg и плацебо. В контролирани проучвания при atopичен дерматит, с продължителност до 16 седмици, повишаването на стойностите на СРК е често и е наблюдавано при 3,3 %, 2,5 % и 1,9 % от пациентите, получаващи съответно Olumiant 4 mg, 2 mg и плацебо. При всички показания, повечето случаи са преходни и не изискват прекъсване на лечението.

В клинични изпитвания при ревматоиден артрит и atopичен дерматит няма потвърдени случаи на рабдомиолиза. Повишенията на стойностите на СРК са наблюдавани към 4-та седмица и остават стабилни след това на по-висока стойност отколкото изходната, включително в дългосрочни разширени проучвания.

Неутропения

В контролирани проучвания при ревматоиден артрит и atopичен дерматит с продължителност до 16 седмици, намаляване на броя на неутрофилите под 1×10^9 клетки/л е наблюдавано при 0,2% от пациентите, лекувани с Olumiant, в сравнение с 0 % от пациентите, получавали плацебо. Няма ясна връзка между намаляването на броя на неутрофилите и появата на сериозни инфекции. Въпреки това в клинични проучвания лечението е прекъсвано във връзка с $\text{ANC} < 1 \times 10^9$ клетки/л. Характера и честотата на намалението на броя на неутрофилите остават стабилни във времето на по-ниската стойност отколкото изходната, включително при дългосрочни разширени проучвания.

Тромбоцитоза

В контролирани проучвания при ревматоиден артрит с продължителност до 16 седмици, повишаване на броя на тромбоцитите над 600×10^9 клетки/л е наблюдавано при 2,0 % от пациентите, лекувани с Olumiant 4 mg, и при 1,1 % от пациентите, получавали плацебо. В контролирани проучвания при atopичен дерматит, с продължителност до 16 седмици, е наблюдавано повишение на броя на тромбоцитите над 600×10^9 клетки/л при 0,6 % от пациентите, лекувани с Olumiant 4 mg и при 0 % от пациентите, получавали плацебо. Честотата на тромбоцитозата при проучвания за atopичен дерматит е в категория „нечест“ и по-ниска от тази, наблюдавана при пациенти с ревматоиден артрит.

Не е наблюдавана връзка между повишения брой на тромбоцитите и нежеланите събития от тромботично естество. Характера и честотата на повишението на броя на тромбоцитите остават стабилни във времето на по-високата стойност отколкото изходната, включително при дългосрочни разширени проучвания.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

В клинични проучвания са прилагани единични дози до 40 mg и многократни дози до 20 mg дневно в продължение на 10 дни без дозолимитираща токсичност. Нежеланите събития са сравними с наблюдаваните при по-ниски дози и не са установени специфични прояви на токсичност. Фармакокинетичните данни за единична доза от 40 mg при здрави доброволци показват, че повече от 90 % от приложената доза се очаква да бъде елиминирана в рамките на

24 часа. В случай на предозирание се препоръчва пациентът да бъде наблюдаван за признаци и симптоми на нежелани реакции. Пациенти, които развиват нежелани реакции, трябва да получат подходящо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: селективни имunosупресори, АТС код: L04AA37

Механизъм на действие

Барицитиниб е селективен и обратим инхибитор на Janus киназа (JAK)1 и JAK2. При тестове с отделни ензими барицитиниб инхибира активността на JAK1, JAK2, тирозин киназа 2 и JAK3 със стойности на IC₅₀ съответно 5,9; 5,7; 53 и > 400 nM.

Janus киназите (JAKs) са ензими, които пренасят вътреклетъчните сигнали от рецепторите на клетъчната повърхност за редица цитокини и растежни фактори, които участват в хематопоезата, възпалението и имунната функция. В рамките на вътреклетъчния сигнален път, JAKs фосфорилират и активират сигналните трансдусери и активаторите на транскрипцията (STATs), които активират експресията на гените в клетката. Барицитиниб модулира тези сигнални пътища посредством частично инхибиране на ензимната активност на JAK1 и JAK2, като по този начин намалява фосфорилирането и активирането на STATs.

Фармакодинамични ефекти

Инхибиране на IL-6 индуцираното STAT3 фосфорилиране

Приложението на барицитиниб води до доза-зависимо инхибиране на IL-6 индуцираното STAT3 фосфорилиране в цяла кръв от здрави доброволци, с максимално инхибиране, постигнато 2 часа след приложение на дозата, което до 24 часа се връща почти до изходното ниво.

Имуноглобулини

Средните стойности на IgG, IgM и IgA в серума намаляват до 12 седмици след започване на лечението с Olumiant и остават стабилни най-малко 104 седмици на стойност, по-ниска от най-ниската стойност на изходно ниво. При повечето пациенти промените в стойностите на имуноглобулините се наблюдават в рамките на нормалните референтни граници.

Лимфоцити

Средният абсолютен брой на лимфоцитите се увеличава до 1 седмица след началото на лечението с Olumiant, връща се до изходните стойности до седмица 24 и след това остава стабилен в продължение най-малко на 104 седмици. При повечето пациенти промените в броя на лимфоцитите се наблюдава в рамките на нормалните референтни граници.

C-реактивен протеин

При пациенти с ревматоиден артрит намаление на стойностите на C-реактивния протеин (CRP) в серума се наблюдава още през 1-та седмица след започване на лечението с Olumiant и се задържа през цялото време на приложение.

Креатинин

При ревматоиден артрит, барицитиниб индуцира средно повишение в нивата на серумния креатинин от 3,8 µmol/l след двуседмично лечение, в сравнение с плацебо, което се задържа стабилно след това в продължение на 104-седмично лечение. Това може да се дължи на инхибирането от барицитиниб на секрецията на креатинин в бъбречните тубули. Следователно скоростта на гломерулната филтрация, изчислена на базата на серумния креатинин, може да е леко намалена без реална загуба на бъбречна функция или поява на нежелани събития от страна

на бърбреците. Подобни наблюдения са направени и при атопичен дерматит. При атопичен дерматит барицитиниб се свързва с понижаване на цистатин С (използван също за оценка на скоростта на гломерулната филтрация) с 0,1 mg/l на 4-та седмица, без последващо понижаване до 16-та седмица.

In vitro модели на кожа

В *in vitro* модел на човешка кожа, третирана с провъзпалителни цитокини (т.е. IL-4, IL-13, IL-31), барицитиниб намалява експресията на pSTAT3 в епидермалните кератиноцити и повишава експресията на филагрин, протеин, който играе роля в бариерната функция на кожата и в патогенезата на атопичния дерматит.

Проучване по отношение на ваксини

Влиянието на барицитиниб върху хуморалния отговор към неживи ваксини е оценено при 106 пациенти с ревматоиден артрит в условията на лечение с установени дози барицитиниб 2 или 4 mg, които получават инактивирана пневмококова ваксина или ваксина срещу тетанус. Повечето от тези пациенти (n = 94) са лекувани едновременно с метотрексат. За общата популация пневмококовата ваксина води до задоволителен IgG имунен отговор при 68,0 % (95 % CI: 58,4 %, 76,2 %) от пациентите. При 43,1 % (95 % CI: 34,0 %, 52,8 %) от пациентите е постигнат задоволителен IgG имунен отговор към ваксината срещу тетанус.

Клинична ефикасност

Ревматоиден артрит

Ефикасността и безопасността на Olumiant веднъж дневно са оценени в 4 рандомизирани двойнослепи, многоцентрови проучвания фаза III при пациенти с умерено тежък до тежък активен ревматоиден артрит, диагностициран съгласно критериите на ACR/EULAR 2010 (вж. Таблица 3). Пациенти на възраст над 18 години са подходящи за участие в проучванията. На изходно ниво се изисква наличието на най-малко 6 болезнени и 6 подути стави. Всички пациенти, които завършват тези проучвания, могат да се включат в дългосрочно разширено проучване с продължителност на лечение до 4 години.

Проучването RA-BEGIN при пациенти, нелекувани с MTX (метотрексат), е подкрепящо проучване при прицелната популация пациенти с незадоволително повлияване от или непоносимост към други DMARDs (вж. точка 4.1).

Таблица 3. Резюме на клиничните проучвания

Име на проучването (продължителност)	Популация (брой)	Рамена на лечение	Резюме на основните критерии за резултат
RA-BEGIN (52 седмици)	Нелекувани с MTX ¹ (584)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg QD • Olumiant 4 mg QD + MTX • MTX 	<ul style="list-style-type: none"> • Първична крайна точка: ACR20 на седмица 24 • Физическа функция (HAQ-DI) • Рентгенографска прогресия (mTSS) • Ниска активност на заболяването и ремисия (SDAI)
RA-BEAM (52 седмици)	MTX-IR ² (1305)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg QD • Адалимумаб 40 mg SC Q2W • Плацебо <p>Всички пациенти на фона на MTX</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Първична крайна точка: ACR20 на седмица 12 • Физическа функция (HAQ-DI) • Рентгенографска прогресия (mTSS) • Ниска активност на заболяването и ремисия (SDAI) • Сутрешна скованост на ставите
RA-BUILD (24 седмици)	cDMARD-IR ³ (684)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg QD • Olumiant 2 mg QD • Плацебо <p>На фона на лечение с cDMARDs⁵, ако са на стабилен cDMARD при влизане в проучването</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Първична крайна точка: ACR20 на седмица 12 • Физическа функция (HAQ-DI) • Ниска активност на заболяването и ремисия (SDAI) • Рентгенографска прогресия (mTSS) • Сутрешна скованост на ставите
RA-BEACON (24 седмици)	TNF-IR ⁴ (527)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg QD • Olumiant 2 mg QD • Плацебо <p>На фона на лечение с cDMARDs⁵</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Първична крайна точка: ACR20 на седмица 12 • Физическа функция (HAQ-DI) • Ниска активност на заболяването и ремисия (SDAI)

Съкращения: QD = Once daily - веднъж дневно; Q2W = Once every 2 weeks - веднъж на 2 седмици; SC = Subcutaneously - подкожно; ACR = American College of Rheumatology - Американски колеж по ревматология; SDAI = Simplified Disease Activity Index – опростен индекс за оценка на болестна активност; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index – въпросник за оценка на здравето с показател за инвалидизиране; mTSS = modified Total Sharp Score – модифициран общ скор по Sharp

¹ Пациенти, които са получили по-малко от 3 дози метотрексат (MTX); нелекувани с други конвенционални или биологични DMARDs

² Пациенти, с незадоволително повлияване от MTX (+/- други cDMARDs); нелекувани с биологични средства

³ Пациенти, с незадоволително повлияване от или непоносимост към ≥ 1 cDMARDs; нелекувани с биологични средства

⁴ Пациенти, с незадоволително повлияване от или непоносимост към ≥ 1 bDMARDs; включително най-малко един инхибитор на TNF

⁵ Най-често едновременно прилаганите cDMARDs са MTX, хидроксихлороквин, лефлуномид и сулфасалазин

Клиничен отговор

Във всички проучвания пациентите, лекувани с Olumiant 4 mg веднъж дневно, имат статистически значимо по-изразен ACR20, ACR50 и ACR70 отговор към 12-та седмица в сравнение с плацебо, MTX или адалимумаб (вж. Таблица 4). Времето до поява на ефект е бързо при различните критерии за резултат, със значимо по-изразен отговор, наблюдаван още на седмица 1. Наблюдавана е продължителна, трайна степен на отговор, с ACR20/50/70 отговори,

които се задържат най-малко за 2 години, включително при дългосрочното разширено проучване.

Лечението с Olumiant 4 mg, като монотерапия или в комбинация с cDMARDs, води до значимо подобрене на всички отделни компоненти на ACR, включително брой на болезнените и оточните стави, обща оценка на пациента и лекаря, HAQ-DI, оценка на болката и CRP, в сравнение с плацебо или монотерапия с MTX. В проучването RA-BEAM лечението с Olumiant води до значимо подобрене в общите оценки на пациента и лекаря, HAQ-DI, оценката на болката и CRP на седмица 12, седмица 24 и седмица 52 в сравнение с адалимумаб.

В плацебо-контролирани проучвания, в които не се изисква MTX (метотрексат), 501 пациенти, рандомизирани да получават барицитиниб 2 mg или 4 mg, приемат MTX като основна терапия, а 303 – получават конвенционални DMARDs, различни от MTX (приблизително половината със, а другата половина без MTX). Най-честите съпътстващи DMARDs при тези пациенти са MTX (79% от пациентите), хидроксихлороквин (19%), лефлуномид (11%) и сулфасалазин (9%). Не са наблюдавани значими разлики по отношение на ефикасността и безопасността в подгрупите, определени според вида на съпътстващите DMARDs, използвани в комбинация с барицитиниб.

Ремисия и ниска болестна активност

Статистически значимо по-голям дял от пациентите, лекувани с Olumiant 4 mg, в сравнение с пациентите, получавали плацебо или MTX, постигат ремисия, определена с помощта на SDAI \leq 3,3 и CDAI \leq 2,8, на седмица 12 и седмица 24 (Таблица 4).

Във всички 4 проучвания, значимо по-голям дял от пациентите, лекувани с Olumiant 4 mg, в сравнение с пациентите, получавали плацебо или MTX, постигат намалена болестна активност или ремисия (DAS28-ESR или DAS28-hsCRP \leq 3,2 и DAS28-ESR или DAS28-hsCRP $<$ 2,6) на седмица 12 и седмица 24.

Наблюдавана е по-висока честота на ремисия в сравнение с плацебо още на седмица 4. Включвайки данните от дългосрочното разширено проучване, честотата на ремисия и честотата на ниска болестна активност се задържа за най-малко 2 години.

Таблица 4: Повлияване, ремисия и физическа функция

Проучване	RA-BEGIN Пациенти, нелекувани с MTX			RA-BEAM Пациенти, лекувани с MTX-IR			RA-BUILD Пациенти, лекувани с cDMARD-IR			RA-BEACON Пациенти, лекувани с TNF-IR		
	MTX	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	PBO	OLU 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg
N	210	159	215	488	487	330	228	229	227	176	174	177
ACR20:												
Седмица 12	59 %	79 % ^{***}	77 % ^{***}	40 %	70 % ^{***†}	61 % ^{***}	39 %	66 % ^{***}	62 % ^{***}	27 %	49 % ^{***}	55 % ^{***}
Седмица 24	62 %	77 % ^{**}	78 % ^{***}	37 %	74 % ^{***†}	66 % ^{***}	42 %	61 % ^{***}	65 % ^{***}	27 %	45 % ^{***}	46 % ^{***}
Седмица 52	56 %	73 % ^{***}	73 % ^{***}		71 % ^{††}	62 %						
ACR50:												
Седмица 12	33 %	55 % ^{***}	60 % ^{***}	17 %	45 % ^{***††}	35 % ^{***}	13 %	33 % ^{***}	34 % ^{***}	8 %	20 % ^{**}	28 % ^{***}
Седмица 24	43 %	60 % ^{**}	63 % ^{***}	19 %	51 % ^{***}	45 % ^{***}	21 %	41 % ^{***}	44 % ^{***}	13 %	23 % [*]	29 % ^{***}
Седмица 52	38 %	57 % ^{***}	62 % ^{***}		56 % [†]	47 %						

ACR70:												
Седмица 12	16 %	31 % ^{***}	34 % ^{***}	5 %	19 % ^{***†}	13 % ^{***}	3 %	18 % ^{***}	18 % ^{***}	2 %	13 % ^{***}	11 % ^{**}
Седмица 24	21 %	42 % ^{***}	40 % ^{***}	8 %	30 % ^{***†}	22 % ^{***}	8 %	25 % ^{***}	24 % ^{***}	3 %	13 % ^{***}	17 % ^{***}
Седмица 52	25 %	42 % ^{***}	46 % ^{***}		37 %	31 %						
DAS28-hsCRP ≤ 3,2:												
Седмица 12	30 %	47 % ^{***}	56 % ^{***}	14 %	44 % ^{***††}	35 % ^{***}	17 %	36 % ^{***}	39 % ^{***}	9 %	24 % ^{***}	32 % ^{***}
Седмица 24	38 %	57 % ^{***}	60 % ^{***}	19 %	52 % ^{***}	48 % ^{***}	24 %	46 % ^{***}	52 % ^{***}	11 %	20 % [*]	33 % ^{***}
Седмица 52	38 %	57 % ^{***}	63 % ^{***}		56 % [†]	48 %						
DAS28-ESR ≤ 3,2:												
Седмица 12	15 %	21 %	34 % ^{***}	7 %	24 % ^{***}	21 % ^{***}	7 %	21 % ^{***}	22 % ^{***}	4 %	13 % ^{**}	12 % ^{**}
Седмица 24	23 %	36 % ^{**}	39 % ^{***}	10 %	32 % ^{***}	34 % ^{***}	10 %	29 % ^{***}	32 % ^{***}	7 %	11 %	17 % ^{**}
Седмица 52	27 %	36 %	45 % ^{***}		39 %	36 %						
SDAI ≤ 3,3:												
Седмица 12	6 %	14 % [*]	20 % ^{***}	2 %	8 % ^{***}	7 % ^{***}	1 %	9 % ^{***}	9 % ^{***}	2 %	2 %	5 %
Седмица 24	10 %	22 % ^{**}	23 % ^{***}	3 %	16 % ^{***}	14 % ^{***}	4 %	17 % ^{***}	15 % ^{***}	2 %	5 %	9 % ^{**}
Седмица 52	13 %	25 % ^{**}	30 % ^{***}		23 %	18 %						
CDAI ≤ 2,8:												
Седмица 12	7 %	14 % [*]	19 % ^{***}	2 %	8 % ^{***}	7 % ^{**}	2 %	10 % ^{***}	9 % ^{***}	2 %	3 %	6 %
Седмица 24	11 %	21 % ^{**}	22 % ^{**}	4 %	16 % ^{***}	12 % ^{***}	4 %	15 % ^{***}	15 % ^{***}	3 %	5 %	9 % [*]
Седмица 52	16 %	25 % [*]	28 % ^{**}		22 %	18 %						
HAQ-DI минимална клинично значима разлика (намаление в скората на въпросника HAQ-DI ≥ 0,30):												
Седмица 12	60 %	81 % ^{***}	77 % ^{***}	46 %	68 % ^{***}	64 % ^{***}	44 %	60 % ^{***}	56 % ^{**}	35 %	48 % [*]	54 % ^{***}
Седмица 24	66 %	77 % [*]	74 %	37 %	67 % ^{***†}	60 % ^{***}	37 %	58 % ^{***}	55 % ^{***}	24 %	41 % ^{***}	44 % ^{***}
Седмица 52	53 %	65 % [*]	67 % ^{**}		61 %	55 %						

Забележка: дяловете на респондерите във всяка времева точка се базират на пациентите, които първоначално са рандомизирани да получават лечение (N). Пациентите, които са прекъснали лечението или са получили спасителна терапия, се разглеждани след това като не-респондери.

Съкращения: ADA = адалимумаб; MTX = метотрексат; OLU = Olumiant; PBO = плацебо

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 спрямо плацебо (спрямо MTX при проучването RA-BEGIN)

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 спрямо адалимумаб

Рентгенографски отговор

Ефектът на Olumiant върху прогресията на структурното увреждане на ставите е оценен рентгенографски в проучванията RA-BEGIN, RA-BEAM и RA-BUILD и е оценен с помощта на модифицирания общ скор по Sharp (mTSS - modified Total Sharp Score) и неговите компоненти, скората за ерозия и скората за стесняване на ставното пространство.

Лечението с Olumiant 4 mg води до статистически значимо инхибиране на прогресията на структурното увреждане на ставите (Таблица 5). Анализите на скората за ерозия и скората за стесняване на ставното пространство са в съответствие с общите скорове. Делът на пациентите без рентгенографска прогресия (промяна в mTSS ≤ 0) е значимо по-голям при лечение с Olumiant 4 mg в сравнение с плацебо на седмица 24 и седмица 52.

Таблица 5. Рентгенографски промени

Проучване	RA-BEGIN Пациенти, нелекувани с MTX			RA-BEAM Пациенти, лекувани с MTX-IR			RA-BUILD Пациенти, лекувани с cDMARD-IR		
	MTX	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	PBO ^a	OLU 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg
Модифициран общ скор по Sharp, средна промяна от изходната стойност:									
Седмица 24	0,61	0,39	0,29*	0,90	0,41***	0,33***	0,70	0,33*	0,15**
Седмица 52	1,02	0,80	0,40**	1,80	0,71***	0,60***			
Скор за ерозия, средна промяна от изходната стойност:									
Седмица 24	0,47	0,33	0,26*	0,61	0,29***	0,24***	0,47	0,30	0,11**
Седмица 52	0,81	0,55	0,34**	1,23	0,51***	0,42***			
Скор за стесняване на ставното пространство, средна промяна от изходната стойност:									
Седмица 24	0,14	0,06	0,03	0,29	0,12**	0,10**	0,23	0,03*	0,04*
Седмица 52	0,21	0,25	0,06	0,58	0,21***	0,19**			
Дял на пациентите без рентгенографска прогресия^b:									
Седмица 24	68 %	76 %	81 %**	70 %	81 %***	83 %***	74 %	72 %	80 %
Седмица 52	66 %	69 %	80 %**	70 %	79 %**	81 %**			

Съкращения: ADA = адалимумаб; MTX = метотрексат; OLU = Olumiant; PBO = плацебо

^a Данни за плацебо на 52-та седмица, получени с помощта на линейно екстраполиране

^b Без прогресия, определено като промяна в mTSS ≤ 0 .

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ спрямо плацебо (спрямо MTX при проучването RA-BEGIN)

Повлияване на физическата функция и резултати, свързани със здравето

Лечението с Olumiant 4 mg, като монотерапия или в комбинация с cDMARDs, води до значимо подобрене във физическата функция в сравнение с всички компаратори (плацебо, MTX, адалимумаб), както е измерено с помощта на въпросника HAQ-DI към 12-та, 24-та и 52-та седмица. Делът на пациентите, които постигат клинично значимо подобрене (HAQ-DI $\geq 0,30$), също е по-голям при лечение с Olumiant в сравнени с плацебо или MTX на седмица 12 (Таблица 4). Подобрене е наблюдавано още през седмица 1 и в проучванията RA-BEGIN и RA-BEAM то се задържа в продължение на 52 седмици.

Лечението с Olumiant 4 mg, като монотерапия или в комбинация с cDMARDs, води до значимо подобрене на болката в сравнение с всички компаратори (плацебо, MTX, адалимумаб), както е измерено с помощта на визуалната аналогова скала от 0-100 на 12-та седмица. Статистически значимо намаление на болката е наблюдавано още през седмица 1 и в проучванията RA-BEGIN и RA-BEAM то се задържа в продължение на 52 седмици.

В проучванията RA-BEAM и RA-BUILD лечението с Olumiant 4 mg води до значимо подобрене в средната продължителност и тежестта на сутрешната скованост на ставите в сравнение с плацебо или с адалимумаб, както е оценено с помощта на ежедневни електронни дневници на пациентите за 12 седмици.

Във всички проучвания пациентите, лекувани с Olumiant, съобщават за подобрене в съобщеното от пациента качество на живот, измерено с помощта на скората за физически компоненти от краткия въпросник (36) за проучване на здравословното състояние (SF-36) (Short Form (36) Health Survey (SF-36) Physical Component Score) и намаляване на умората, измерено с помощта на скората за оценка на умората по въпросника за функционална оценка на лечението на хронично заболяване-умора (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score) (FACIT-F).

Olumiant 4 mg спрямо 2 mg

Разликите в ефикасността между дозата 4 mg и дозата 2 mg са най-забележими в популацията, лекувана с bDMARD-IR (проучване RA-BEACON), при която е доказано статистически значимо подобрене в компонентите на ACR за брой оточни стави, брой болезнени стави и СУЕ за Olumiant 4 mg в сравнение с плацебо на седмица 24, но не и за Olumiant 2 mg в сравнение с плацебо. Освен това както при проучването RA-BEACON, така и при проучването RA-BUILD, появата на ефекта е по-бърза и размерът на ефекта като цяло е по-голям при групите, получаващи доза 4 mg, в сравнение с групите, получаващи доза 2 mg.

В дългосрочното разширено проучване пациенти от проучванията RA-BEAM, RA-BUILD и RA-BEACON, които постигат продължителна ниска болестна активност или ремисия ($CDAI \leq 10$) след най-малко 15-месечно лечение с Olumiant 4 mg веднъж дневно, са рандомизирани повторно в съотношение 1:1 двойносляпо да продължат лечението с 4 mg веднъж дневно или да намалят дозата на 2 mg веднъж дневно. По-голямата част от пациентите поддържат ниска болестна активност или ремисия на базата на скората по скалата CDAI:

- на седмица 12: 234/251 (93 %), които продължават да получават доза 4 mg спрямо 207/251 (82 %), които получават намалена доза от 2 mg ($p \leq 0,001$)
- на седмица 24: 163/191 (85 %), които продължават да получават доза 4 mg спрямо 144/189 (76 %), които получават намалена доза от 2 mg ($p \leq 0,05$)
- на седмица 48: 57/73 (78 %), които продължават да получават доза 4 mg спрямо 51/86 (59 %), които получават намалена доза от 2 mg ($p \leq 0,05$)

По-голямата част от пациентите, които губят своя статус на ниска болестна активност или ремисия след намаляване на дозата, може да си възвърнат контрола над заболяване след като дозата бъде върната на 4 mg.

Атопичен дерматит

Ефикасността и безопасността на барицитиниб като монотерапия или в комбинация с локални кортикостероиди (ЛКС) е оценена в 3 рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани, 16-седмични проучвания фаза III (BREEZE-AD1, -AD2 и -AD7). Проучванията включват 1 568 пациенти с умерено тежък до тежък атопичен дерматит, определен чрез глобална оценка на изследователя (Investigator's Global Assessment, IGA) скор ≥ 3 , скор ≥ 16 по индекса за площ и тежест на екземата (Eczema Area and Severity Index, EASI) и ангажиране $\geq 10\%$ от площта на телесна повърхност (body surface area, BSA). Подходящите пациенти са били на възраст над 18 години и са имали предшествващ недостатъчен отговор или непоносимост към локална терапия. На пациентите е било разрешено да получат спасително лечение (което включва локална или системна терапия), като по това време те са считани за нереспондери. На изходно ниво в проучването BREEZE-AD7 всички пациенти са били на съпътстваща локална кортикостероидна терапия и на пациентите е било разрешено да използват локални инхибитори на калциневрин. Всички пациенти, завършили тези проучвания, са били подходящи за включване в дългосрочно разширено проучване (BREEZE-AD3) с продължителност на лечението до 2 години.

Рандомизираното, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване фаза III BREEZE -AD4 оценява ефикасността на барицитиниб в комбинация с локални кортикостероиди за 52 седмици

при 463 пациенти с умерен до тежък атопичен дерматит, които имат недостатъчен отговор, непоносимост или противопоказание за перорално лечение с циклоспорин.

Изходни характеристики

В плацебо-контролираните проучвания фаза III (BREEZE-AD1, -AD2, -AD7 и -AD4), във всички групи на лечение, 37% са били жени, 64% са били от европейската раса, 31% са били азиатци и 0,6% са били чернокожи, и средната възраст е била 35,6 години. В тези проучвания 42% до 51% от пациентите са имали изходен IGA 4 (тежък атопичен дерматит), а 54% до 79% от пациентите са получавали предходно системно лечение за атопичен дерматит. Средният скор по EASI на изходно ниво е варирал от 29,6 до 33,5, Средната седмична стойност по Цифрова оценъчна скала за сърбеж (Itch Numerical Rating Scale, NRS) на изходно ниво е варирала от 6,5 до 7,1, средният дерматологичен индекс за качество на живот (Dermatology Life Quality Index, DLQI) на изходно ниво е варирал от 13,6 до 14,9, а средният общ скор по скалата за Болнична Тревожност и Депресия (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) на изходно ниво е варирал от 10,9 до 12,1.

Клиничен отговор

16-седмични проучвания с монотерапия (BREEZE-AD1, -AD2) и с комбинация с ЛКС (BREEZE-AD7)

Значимо по-голяма част от пациентите, рандомизирани на 4 mg барицитиниб, постигат отговор 0 или 1 по IGA (първичен резултат), EASI 75, или подобрене с ≥ 4 точки по NRS за сърбеж в сравнение с плацебо на седмица 16 (Таблица 6). Фигура 1 показва средната процентна промяна спрямо изходното ниво в EASI до седмица 16.

Значимо по-голяма част от пациентите, рандомизирани на 4 mg барицитиниб, постигат ≥ 4 пункта подобрене по NRS за сърбеж в сравнение с плацебо (в рамките на първата седмица от лечението при BREEZE-AD1 и AD2 и още на седмица 2 при BREEZE-AD7; $p < 0,002$).

Ефектите от лечението в подгрупите (тегло, възраст, пол, раса, тежест на заболяването и предишно лечение, включително имunosупресори) са в съответствие с резултатите при общата популация на проучването.

Таблица 6. Ефикасност на барицитиниб на седмица 16 (FAS^a)

Проучване	Монотерапия						Комбинация с ЛКС		
	BREEZE- AD1			BREEZE-AD2			BREEZE- AD7		
Група на лечение	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO + ЛКС	BARI 2 mg + ЛКС	BARI 4 mg + ЛКС
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
IGA 0 или 1, % респондери ^{б, в}	4,8	11,4**	16,8**	4,5	10,6**	13,8**	14,7	23,9	30,6**
EASI-75, % респондери ^б	8,8	18,7**	24,8**	6,1	17,9**	21,1**	22,9	43,1*	47,7**
Сърбеж по NRS (подобрене с ≥ 4 пункта), % респондери ^{б, г}	7,2	12,0	21,5**	4,7	15,1**	18,7**	20,2	38,1*	44,0**

BARI = Барицитиниб; PBO = Плацебо

* статистически значимо спрямо плацебо без корекция за множественост; ** статистически значимо спрямо плацебо с корекция за множественост.

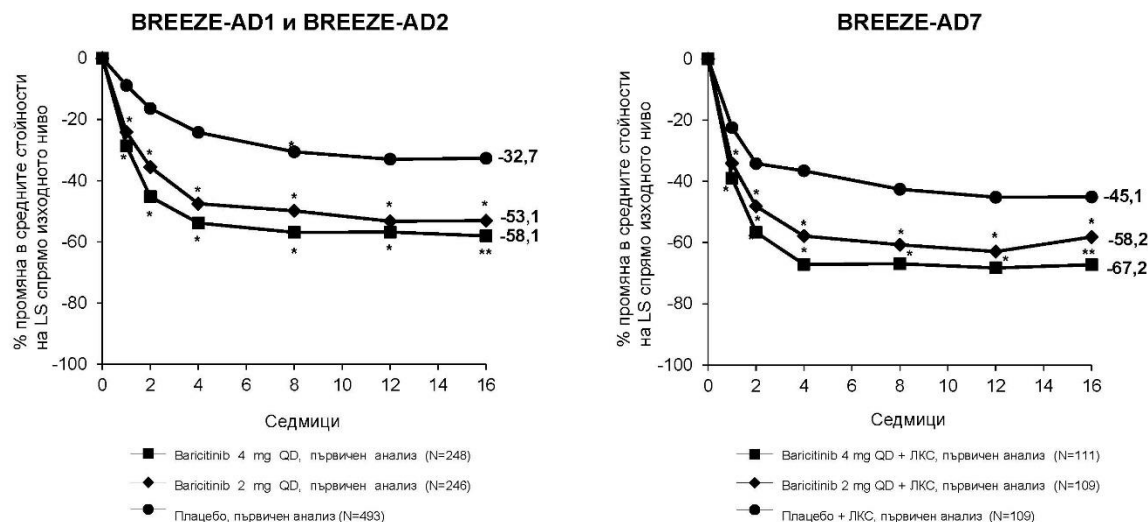
^a Цялата анализирана група (FAS), включваща всички рандомизирани пациенти.

^b Респондърът се определя като пациент с IGA 0 или 1 (“чист” или “почти чист”) с намаление с ≥ 2 пункта по скалата на IGA от 0 - 4.

^B Приписани стойности на нереспондери: Пациентите, които са получили спасително лечение или са с липсващи данни, се считат за нереспондери.

^r Резултати, показани при подгрупа пациенти, отговарящи на изискванията за оценка (пациенти с подобрене по NRS за сърбеж ≥ 4 пункта спрямо изходното ниво).

Фигура 1. Процентна промяна в средните стойности спрямо изходното ниво в EASI (FAS)^a



LS = най-малките квадрати; * статистически значимо спрямо плацебо без корекция за множественост; ** статистически значимо спрямо плацебо с корекция за множественост.

^a Цялата анализирана група (FAS), включваща всички рандомизирани пациенти. Данните, събрани след спасителна терапия или след окончателно прекратяване на приложението на изпитваното лекарство, се считат за липсващи. Средните стойности на LS са от анализи на смесен модел с повторени измервания (MMRM).

Поддържане на отговора

За да се оцени поддържането на отговора, 1 373 участници на терапия с барицитиниб в продължение на 16 седмици в проучвания BREEZE-AD1 (N = 541), BREEZE-AD2 (N = 540) и BREEZE-AD7 (N = 292) са били подходящи за включване в дългосрочно разширено проучване BREEZE-AD3. Има налични данни до 68 седмици за кумулативно лечение за пациенти от BREEZE-AD1 и BREEZE-AD2 и до 32 седмици за кумулативно лечение за пациенти от BREEZE-AD7. Траен отговор се наблюдава при пациенти с поне някакъв отговор (IGA 0, 1 или 2) след започване на лечение с барицитиниб.

Качество на живот/резултати, съобщени от пациенти при atopичен дерматит

И в двете проучвания с монотерапия (BREEZE-AD1 и BREEZE-AD2), както и в проучването със съпътстващо приложение на ЛКС (BREEZE-AD7), барицитиниб 4 mg значимо подобрява резултатите, съобщени от пациентите, включително NRS за сърбеж, качество на съня (ADSS), кожна болка (NRS за кожна болка), качество на живот (DLQI) и симптоми на тревожност и депресия (HADS), които не са коригирани за множественост, на 16 седмица в сравнение с плацебо (вж. таблица 7).

Таблица 7. Качество на живот/резултати, съобщени от пациенти при монотерапия с барицитиниб и барицитиниб в комбинация с ЛКС на седмица 16 (FAS)^a

Проучване	Монотерапия						Комбинация с ЛКС		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Групи на лечение	PBO	BARI 2mg	BARI 4mg	PBO	BARI 2mg	BARI 4mg	PBO + ЛКС	BARI 2 mg + ЛКС	BARI 4 mg + ЛКС
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
ADSS Позиция 2 ≥ 2 пункта подобрене, % респондери ^{в, г}	12,8	11,4	32,7*	8,0	19,6	24,4*	30,6	61,5*	66,7*
Промяна в кожна болка по NRS, средно (SE) ^б	-0,84 (0,24)	-1,58 (0,29)	-1,93** (0,26)	-0,86 (0,26)	-2,61** (0,30)	-2,49** (0,28)	-2,06 (0,23)	-3,22* (0,22)	-3,73* (0,23)
Промяна в DLQI, средно(SE) ^б	-2,46 (0,57)	-4,30* (0,68)	-6,76* (0,60)	-3,35 (0,62)	-7,44* (0,71)	-7,56* (0,66)	-5,58 (0,61)	-7,50* (0,58)	-8,89* (0,58)
Промяна в HADS, средно(SE) ^б	-1,22 (0,48)	-3,22* (0,58)	-3,56* (0,52)	-1,25 (0,57)	-2,82 (0,66)	-3,71* (0,62)	-3,18 (0,56)	-4,75* (0,54)	-5,12* (0,54)

BARI = Барицитиниб; PBO = Плацебо

* статистически значимо спрямо плацебо без корекция за множественост; ** статистически значимо спрямо плацебо с корекция за множественост.

^a Цялата анализирана група (FAS), включваща всички рандомизирани пациенти.

^б Показаните резултати са промяна на средните стойности на LS от изходно ниво (SE). Данните, събрани след спасителна терапия или след окончателно прекратяване на приложението на изпитваното лекарство, се считат за липсващи. Средните стойности на LS са от анализи на смесен модел с повторени измервания (MMRM).

^в ADSS Позиция 2: Брой събуждания през нощта поради сърбеж

^г Приписани стойности на нереспондери: Пациентите, които са получили спасителна терапия или са с липсващи данни, се считат за нереспондери. Резултати, показани при подгрупа пациенти, отговарящи на изискванията за оценка (пациенти с ADSS Позиция 2 ≥ 2 на изходно ниво).

Клиничен отговор при пациенти с предишен опит със или противопоказания за лечение с циклоспорин (BREEZE-AD4 проучване)

Включени са общо 463 пациенти, които са имали или неуспех (n = 173), или непоносимост (n = 75), или противопоказание (n = 126) за перорален циклоспорин.

Първичната крайна точка е делът на пациентите, постигнали EASI-75 на седмица 16.

Първичната и някои от най-важните вторични крайни точки на седмица 16 са обобщени в Таблица 8.

Таблица 8: Ефикасност на барицитиниб в комбинация с ЛКС^a на седмица 16 в BREEZE-AD4 (FAS)^б

Проучване	BREEZE- AD4		
	PBO ^a	BARI 2 mg ^a	BARI 4 mg ^a
N	93	185	92
EASI-75, % респондери ^б	17,2	27,6	31,5**

IGA 0 или 1, % респондери ^{в, д}	9,7	15,1	21,7 *
Сърбеж по NRS (≥ 4 пункта подобрене), % респондери ^{в, е}	8,2	22,9*	38,2**
Промяна в DLQI средно (SE) ^г	-4,95 (0,752)	-6,57 (0,494)	-7,95* (0,705)

ВАРИ = Барицитиниб; РВО = Плацебо

* статистически значимо спрямо плацебо без корекция за множественост; ** статистически значимо спрямо плацебо с корекция за множественост.

^а Всички пациенти са били на съпътстваща локална терапия с кортикостероиди и на пациентите е разрешено да използват локални инхибитори на калциневрин.

^б Цялата анализирана група (FAS) включваща всички рандомизирани пациенти.

^в Приписани стойности на нереспондери: Пациентите, които са получили спасително лечение или са с липсващи данни, се считат за нереспондери.

^г Данните, събрани след спасителна терапия или след окончателно прекратяване на приложението на изпитваното лекарство, се считат за липсващи. Средните стойности на LS са от анализи на смесен модел с повторени измервания (MMRM).

^д Респондерът се определя като пациент с IGA 0 или 1 (“чист” или “почти чист”) с намаление с ≥ 2 пункта по скалата на IGA от 0 – 4.

^е Резултати, показани в подгрупа пациенти, отговарящи на изискванията за оценка (пациенти с NRS за сърбеж ≥ 4 на изходно ниво).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Olumiant в една или повече подгрупи на педиатричната популация при хроничен идиопатичен артрит и атопичен дерматит (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение на барицитиниб е наблюдавано доза-пропорционално повишение на системната експозиция в терапевтичния дозов диапазон. Фармакокинетиката (ФК) на барицитиниб е линейна по отношение на времето.

Абсорбция

След перорално приложение барицитиниб бързо се абсорбира със средно t_{max} приблизително 1 час (диапазон 0,5 – 3,0 часа) и абсолютна бионаличност приблизително 79 % (CV = 3,94 %). Приемът на храна води до намаляване на експозицията до 14 %, намаляване на C_{max} до 18 % и удължаване на t_{max} с 0,5 час. Приложението с храна не се свързва с клинично значим ефект върху експозицията.

Разпределение

Средният обем на разпределение след приложение чрез интравенозна инфузия е 76 l, което показва разпределение на барицитиниб в тъканите. Барицитиниб се свързва с плазмените протеини приблизително 50 %.

Биотрансформация

Метаболизмът на барицитиниб се медуира от CYP3A4, като е установено, че по-малко от 10 % от дозата претърпява биотрансформация. В плазмата количествено не се установяват метаболити. В клинично-фармакологично проучване барицитиниб се екскретира предимно като непроменено активно вещество в урината (69 %) и фекалиите (15 %) и са установени само

4 второстепенни метаболита, получени чрез окисление (3 в урината; 1 във фекалиите), съставляващи съответно приблизително 5 % и 1 % от дозата. *In vitro* барицитиниб е субстрат за CYP3A4, OAT3, Pgp, BCRP и MATE2-K, и може да бъде клинично значим инхибитор на транспортера OCT1 (вж. точка 4.5). Барицитиниб не е инхибитор на транспортерите OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 и MATE2-K в клинично значими концентрации.

Елиминиране

Основният механизъм на клирънс на барицитиниб е елиминирането чрез бъбреците посредством гломерулна филтрация и активна секреция чрез OAT3, Pgp, BCRP и MATE2-K. В клинично-фармакологично проучване приблизително 75 % от приложената доза се елиминира с урината, докато с фекалиите се елиминира около 20 % от дозата.

Средният привиден клирънс (CL/F) и полуживотът при пациенти с ревматоиден артрит, съответно са 9,42 l/час (CV = 34,3 %) и 12,5 часа (CV = 27,4 %). C_{max} и AUC в стационарно състояние са 1,4-пъти и 2,0-пъти по-високи, съответно при пациенти с ревматоиден артрит в сравнение със здрави хора.

Средният привиден клирънс (CL/F) и полуживотът при пациенти с atopичен дерматит, съответно са 11,2 l/час (CV = 33,0 %) и 12,9 часа (CV = 36,0 %). C_{max} и AUC в стационарно състояние при пациенти с atopичен дерматит са 0,8 пъти по-високи от тези, наблюдавани при пациенти с ревматоиден артрит.

Бъбречно увреждане

Установено е, че бъбречната функция значимо повлиява експозицията на барицитиниб. Средните съотношения на AUC при пациенти с леко и с умерено тежко бъбречно увреждане към пациенти с нормална бъбречна функция са съответно 1,41 (90 % ДИ: 1,15-1,74) и 2,22 (90 % ДИ: 1,81-2,73). Средните съотношения на C_{max} при пациенти с леко и с умерено тежко бъбречно увреждане към пациенти с нормална бъбречна функция са съответно 1,16 (90 % ДИ: 0,92-1,45) и 1,46 (90 % ДИ: 1,17-1,83). Вижте точка 4.2 за препоръки за дозиране.

Чернодробно увреждане

Няма клинично значим ефект върху фармакинетиката на барицитиниб при пациенти с леко или умерено тежко чернодробно увреждане. Употребата на барицитиниб не е проучена при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Старческа възраст

Възрастта ≥ 65 години или ≥ 75 години няма ефект върху експозицията на барицитиниб (C_{max} и AUC).

Педиатрична популация

Безопасността, ефикасността и фармакокинетиката на барицитиниб все още не са установени в педиатричната популация (вж. точка 4.2).

Други присъщи фактори

Телесното тегло, полът, расата и етническата принадлежност нямат клинично значим ефект върху ФК на барицитиниб. Средните ефекти на присъщите фактори върху фармакокинетичните параметри (AUC и C_{max}) на барицитиниб като цяло са в рамките на интериндивидуалната фармакокинетична вариабилност. Следователно не е необходимо коригиране на дозата на базата на тези фактори при пациентите.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност и карциногенен потенциал.

При мишки, плъхове и кучета е наблюдавано намаление на броя на лимфоцитите, еозинофилите и базофилите, както и лимфоидно изчерпване в органите/тъканите на имунната система. При кучета са наблюдавани опортюнистични инфекции, свързани с демодекоза (краста), при експозиции приблизително 7-пъти експозицията при хора. При мишки, плъхове и кучета е наблюдавано намаление на параметрите на еритроцитите при експозиции приблизително 6 до 36-пъти експозицията при хора. При някои кучета е наблюдавана дегенерация на стерналната растежна плочка, с ниска честота, а също така и при контролните животни, но с връзка доза-ефект по отношение на тежестта. Понастоящем не е известно дали това е клинично значимо.

В проучвания за репродуктивна токсичност при плъхове и зайци, барицитиниб показва, че намалява нарастването/теглото на фетуса и причинява скелетни малформации (при експозиции съответно приблизително 10 и 39-пъти експозицията при хора). Не са наблюдавани вредни ефекти за фетуса при експозиции 2-пъти експозицията при хора на базата на AUC.

В комбинирано проучване за фертилитет при мъжки/женски плъхове, барицитиниб намалява общата способност за чифтосване (намален фертилитет и показатели на зачеване). При женски плъхове има намаление на броя на жълтите тела и имплантационните места, повишена предимплантационна загуба и/или вредни ефекти върху преживяемостта на ембрионите *in utero*. Тъй като няма ефекти върху сперматогенезата (както е оценено хистопатологично) или крайните точки за сперма/сперматозоиди при мъжките плъхове, намалената обща способност за чифтосване вероятно е в резултат на тези ефекти при женските екземпляри.

Барицитиниб се открива в млякото на плъхове в период на лактация. В проучване за пре- и постнатално развитие е наблюдавано намалено тегло на малките и намалена постнатална преживяемост съответно при експозиции 4-пъти и 21-пъти експозицията при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядра на таблетките

- целулоза, микрокристална
- кроскармелоза натрий
- магнезиев стеарат
- манитол

Филмово покритие

- железен оксид, червен (E172)
- лецитин (соя) (E322)
- макрогол
- поли (винилов алкохол)
- талк
- титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от поливинилхлорид/полиетилен/полихлоротрифлуороетилен – алуминий в картонени кутии по 14, 28, 35, 56, 84 или 98 филмирани таблетки.

Перфорирани еднодозови блистери от поливинилхлорид/алуминий/ориентиран полиамид – алуминий в картонени кутии по 28 x 1 или 84 x 1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Нидерландия.

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Olumiant 2 mg филмирани таблетки

EU/1/16/1170/001
EU/1/16/1170/002
EU/1/16/1170/003
EU/1/16/1170/004
EU/1/16/1170/005
EU/1/16/1170/006
EU/1/16/1170/007
EU/1/16/1170/008

Olumiant 4 mg филмирани таблетки

EU/1/16/1170/009
EU/1/16/1170/010
EU/1/16/1170/011
EU/1/16/1170/012
EU/1/16/1170/013
EU/1/16/1170/014
EU/1/16/1170/015
EU/1/16/1170/016

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 13 февруари 2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Lilly S.A.
Avda. de la Industria, 30
Alcobendas
28108 Madrid
ИСПАНИЯ

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара на Olumiant във всяка държава членка ПРУ трябва да съгласува с националния компетентен орган съдържанието и формата на образователните материали, включително средствата за комуникация, начините за разпространение и всякакви други аспекти на програмата.

Основните цели на програмата са да се запознаят лекарите, които предписват лекарственото средство, с рисковете, свързани с употребата на продукта, и да се изтъкнат конкретните мерки за свеждане на риска до минимум, които трябва да се вземат преди и по време на лечението с Olumiant.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, в която Olumiant се предлага на пазара, всички медицински специалисти, които се очаква да предписват Olumiant, са снабдени с предназначените за лекарите обучителни материали, които трябва да съдържат:

- Кратка характеристика на продукта
- Листовка, включително Сигнална карта на пациента
- Ръководство за медицинските специалисти за подпомагане консултирането на пациента
- Допълнителни Сигнални карти на пациента

Ръководството за медицинските специалисти трябва да съдържа следните основни елементи:

- Olumiant увеличава възможния риск от инфекции. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако се появят признаци и симптоми на инфекция.
- Употребата на Olumiant трябва да бъде спряна в случай на херпес зостер или някаква друга инфекция, която не се повлиява от стандартно лечение, до отзвучаване на събитието. Пациентите не трябва да бъдат имунизирани с живи атенюирани ваксини непосредствено преди или по време на лечението с Olumiant.
- Лекарите, които предписват лекарството, трябва да провеждат скрининг на пациентите за вирусен хепатит преди започването на лечението с Olumiant. Активна туберкулоза също трябва да бъде изключена.
- Употребата на Olumiant се свързва с хиперлипидемия; лекарите, които предписват лекарството, трябва да контролират параметрите на липидната обмяна на пациента и, ако се установи хиперлипидемия, тя да се лекува.
- При пациенти, получаващи Olumiant, са съобщени случаи на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ). Olumiant трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с рискови фактори за ДВТ/БЕ. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят незабавна медицинска помощ, ако се появят признаци или симптоми на ДВТ/БЕ.
- Olumiant е противопоказан при бременност, тъй като предклиничните данни показват намален растеж и малформации на фетуса. Лекарите трябва да съветват жените с детороден потенциал да използват контрацепция по време на лечението и в продължение на една седмица след неговото приключване. Ако се планира бременност, лечението с Olumiant трябва да бъде спряно.
- Целта и използването на Сигнална карта на пациента

Сигналната карта на пациента трябва да съдържа следните основни послания:

- Лечението с Olumiant може да повиши риска от инфекции и да реактивира вирусна инфекция.
- Признаци и симптоми на инфекции, включително общи симптоми, и по-конкретно признаци и симптоми на туберкулоза и херпес зостер; предупреждение за пациентите да потърсят незабавно медицинска помощ, ако се появят признаци или симптоми, предполагащи инфекция
- Olumiant не трябва да се приема по време на бременност, а жените трябва да уведомят своя лекар, ако забременеят (или желаят да забременеят).
- По време на лечението пациентите може да се нуждаят от проследяване на нивото на холестерола.
- Olumiant може да причини образуване на кръвни съсиреци във вените на краката, които може да достигнат до белите дробове; предоставено е описание на признаците и симптомите, заедно с предупреждение за пациентите да потърсят незабавна медицинска помощ, ако се появят признаци или симптоми, предполагащи образуване на кръвни съсиреци.
- Данни за контакт с лекаря, предписващ лекарството
- Сигналната карта на пациента трябва да се носи по всяко време от пациента и да се показва на другите медицински специалисти, участващи в лечението.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНИ КУТИИ ЗА ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ ОТ 2 MG

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Olumiant 2 mg филмирани таблетки
барицитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 2 mg барицитиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
35 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки
28 x 1 филмирани таблетки
84 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

QR код да бъде включен + www.olumiant.eu

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1170/001	(14 филмирани таблетки)
EU/1/16/1170/002	(28 филмирани таблетки)
EU/1/16/1170/003	(28 x 1 филмирани таблетки)
EU/1/16/1170/004	(35 филмирани таблетки)
EU/1/16/1170/005	(56 филмирани таблетки)
EU/1/16/1170/006	(84 филмирани таблетки)
EU/1/16/1170/007	(84 x 1 филмирани таблетки)
EU/1/16/1170/008	(98 филмирани таблетки)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Olumiant 2 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
КАЛЕНДАРНИ НЕПЕРФОРИРАНИ БЛИСТЕРИ ЗА ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ ОТ
2 MG**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Olumiant 2 mg таблетки
барицитиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lilly

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ПЕРФОРИРАНИ ЕДНОДОЗОВИ БЛИСТЕРИ ЗА ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ ОТ 2 МГ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Olumiant 2 mg таблетки
барицитиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lilly

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНИ КУТИИ ЗА ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ ОТ 4 MG

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Olumiant 4 mg филмирани таблетки
барицитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 4 mg барицитиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
35 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки
28 x 1 филмирани таблетки
84 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

QR код да бъде включен + www.olumiant.eu

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1170/009	(14 филмирани таблетки)
EU/1/16/1170/010	(28 филмирани таблетки)
EU/1/16/1170/011	(28 x 1 филмирани таблетки)
EU/1/16/1170/012	(35 филмирани таблетки)
EU/1/16/1170/013	(56 филмирани таблетки)
EU/1/16/1170/014	(84 филмирани таблетки)
EU/1/16/1170/015	(84 x 1 филмирани таблетки)
EU/1/16/1170/016	(98 филмирани таблетки)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Olumiant 4 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
КАЛЕНДАРНИ НЕПЕРФОРИРАНИ БЛИСТЕРИ ЗА ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ ОТ
4 MG**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Olumiant 4 mg таблетки
барицитиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lilly

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ПЕРФОРИРАНИ ЕДНОДОЗОВИ БЛИСТЕРИ ЗА ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ ОТ 4 МГ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Olumiant 4 mg таблетки
барицитиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lilly

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Olumiant 2 mg филмирани таблетки **Olumiant 4 mg филмирани таблетки** барицитиниб (baricitinib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, или фармацевт, или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, или фармацевт, или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Olumiant и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Olumiant
3. Как да приемате Olumiant
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Olumiant
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Olumiant и за какво се използва

Olumiant съдържа активното вещество барицитиниб. Той принадлежи към група лекарства, наречени инхибитори на киназата, които помагат за намаляване на възпалението.

Ревматоиден артрит

Olumiant се използва за лечение на възрастни с умерено тежък до тежък ревматоиден артрит - възпалително заболяване на ставите, ако предишна терапия не действа достатъчно добре или не се понася. Olumiant може да бъде използван самостоятелно или заедно с някои други лекарства, като метотрексат.

Olumiant действа като намалява активността на ензим в организма, наречен „Янус киназа“, който участва във възпалението. Чрез намаляване на активността на този ензим, Olumiant помага за намаляване на болката, сковаността и отока в ставите, умората и помага да се забави увреждането на костите и хрущялите в ставите. Тези ефекти могат да Ви помогнат да извършвате обичайните ежедневни дейности и така да се подобри свързаното със здравето качество на живот при пациентите с ревматоиден артрит.

Атопичен дерматит

Olumiant се използва за лечение на възрастни с умерено тежък до тежък атопичен дерматит, известен още като атопична екзема. Olumiant може да се използва с лекарства за екзема, които се нанасят върху кожата, или да се използва самостоятелно.

Olumiant действа като намалява активността на ензим в организма, наречен „Янус киназа“, който участва във възпалението. Чрез намаляване на активността на този ензим Olumiant

помага за подобряване на състоянието на Вашата кожа и намаляване на сърбежа. Освен това Olumiant помага за подобряване на нарушението на съня (поради сърбеж) и цялостното качество на живот. Установено е, че Olumiant подобрява симптоми като кожна болка, тревожност и депресия, свързани с атопичен дерматит.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Olumiant

Не приемайте Olumiant:

- ако сте алергични към барицитиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди и по време на лечението с Olumiant, ако:

- имате инфекция или, ако често се разболявате от инфекции. Уведомете Вашия лекар, ако получите симптоми, като повишена температура, рани, чувствате се по-изморени отколкото обикновено или имате проблеми със зъбите, тъй като те могат да бъдат признаци на инфекция. Olumiant може да намали способността на Вашия организъм да се бори с инфекции и може да влоши съществуваща инфекция или да повиши риска да развиете нова инфекция
- имате или сте имали преди това туберкулоза. Може да се наложи да се изследвате за туберкулоза преди да Ви бъде приложен Olumiant. Уведомете Вашия лекар, ако по време на лечение с Olumiant получите упорита кашлица, повишена температура, нощно изпотяване и загуба на тегло, тъй като те могат да бъдат признаци на туберкулоза
- сте имали херпес инфекция (херпес зостер), защото при лечение с Olumiant тя може да се появи отново. Уведомете Вашия лекар, ако по време на лечението с Olumiant получите болезнен кожен обрив с мехури, той може да е признак на херпес зостер
- имате или сте имали преди това хепатит В или хепатит С
- Ви предстои имунизация. Докато използвате Olumiant, не трябва да Ви бъдат прилагани някои (живи) ваксини
- имате рак, защото Вашият лекар ще трябва да реши, дали все още може да Ви бъде даван Olumiant
- имате нарушена функция на черния дроб
- преди това сте имали кръвни съсиреци във вените на краката (дълбока венозна тромбоза) или белите дробове (белодробна емболия). Уведомете Вашия лекар, ако получите болка и подуване на крака, болка в гръдния кош или задух, тъй като това може да бъдат признаци на кръвни съсиреци във вените
- сте имали дивертикулит (вид възпаление на дебелото черво) или язва на стомаха или червата (вж. точка 4)

Ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции, трябва незабавно да уведомите лекар:

- стягане в гръдите
- хриптене
- силна замаяност или виене на свят
- подуване на устните, езика или гърлото
- уртикария (сърбеж или кожен обрив)
- силна коремна болка, особено придружена от повишена температура, гадене и повръщане.

Може да се наложи да правите кръвни изследвания преди за започнете приема на Olumiant или докато го приемате, за да се провери дали нямате нисък брой на еритроцитите (анемия), нисък брой на левкоцитите (неутропения или лимфопения), високи стойности на мастите (холестерол) в кръвта или високи стойности на чернодробните ензими, за да се гарантира, че лечението с Olumiant няма да причини проблеми.

Деца и юноши

Olumiant не е предназначен за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години, защото липсва информация за употреба в тази възрастова група.

Други лекарства и Olumiant

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате някакви други лекарства.

По-специално, уведомете Вашия лекар или фармацевт преди за приемете Olumiant, ако приемате:

- пробенецид (за подагра), тъй като това лекарство може да повиши нивата на Olumiant в кръвта Ви. Ако приемате пробенецид, препоръчителната доза на Olumiant е 2 mg веднъж дневно
- инжекционни антиревматоидни лекарства
- инжекционни лекарства, които потискат имунната система, включително така наречените „таргетни биологични лекарства (антитела)“
- лекарства, които се използват за контролиране на имунния отговор на организма, като например азатиоприн, такролимус или циклоспорин
- други лекарства, принадлежащи към групата на инхибитори на Янус киназата, като например руксолитиниб
- лекарства, които могат да увеличат при Вас риска от дивертикулит, като нестероидни противовъзпалителни лекарства (обикновено използвани за лечение на болезнени и/или възпалителни състояния на мускулите или ставите) и/или опиоидни аналгетици (използвани за лечение на силна болка), и/или кортикостероиди (обикновено използвани за лечение на възпалителни състояния) (вижте точка 4).

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, се посъветвайте с Вашия лекар или фармацевт, преди да започнете да приемате това лекарство.

Трябва да използвате ефективен метод на контрацепция, за да избегнете забременяване по време на лечението с Olumiant и най-малко една седмица след приема на последната доза Olumiant. Трябва да уведомите Вашия лекар, ако забременеете, тъй като Olumiant не трябва да се използва по време на бременност.

Не трябва да използвате Olumiant докато кърмите, тъй като не е известно дали това лекарство преминава в кърмата. Вие и Вашият лекар ще решите, дали ще кърмите или ще използвате Olumiant. Не трябва да правите и двете.

Шофиране и работа с машини

Olumiant не оказва влияния върху способността за шофиране и работа с машини.

Olumiant съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. практически не съдържа натрий

3. Как да приемате Olumiant

Лечението трябва да бъде започнато от лекар с опит в диагностиката и лечението на Вашето заболяване. Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ревматоиден артрит

Препоръчителната доза е 4 mg веднъж дневно. Вашият лекар може да Ви даде по-ниска доза – 2 mg веднъж дневно, особено, ако сте на възраст над 75 години или, ако имате повишен риск от инфекции. Ако лекарството действа добре, Вашият лекар може да реши да намали дозата.

Ако имате намалена бъбречна функция, препоръчителната доза Olumiant е 2 mg веднъж дневно.

Атопичен дерматит

Препоръчителната доза е 4 mg веднъж дневно. Вашият лекар може да Ви даде по-ниска доза – 2 mg веднъж дневно, особено, ако сте на възраст над 75 години или, ако имате повишен риск от инфекции. Ако лекарството действа добре, Вашият лекар може да реши да намали дозата.

Ако имате намалена бъбречна функция, препоръчителната доза Olumiant е 2 mg веднъж дневно.

Olumiant е предназначен за перорално (през устата) приложение. Трябва да глътнете Вашата таблетка с малко вода. Можете да приемате таблетките със или без храна. За да не забравяте за приема на Olumiant, може да Ви е по-лесно да го приемате по едно и също време всеки ден.

Ако сте приели повече от необходимата доза Olumiant

Ако сте приели повече Olumiant отколкото трябва, свържете се с Вашия лекар. Може да получите някои от нежеланите ефекти, описани в точка 4.

Ако сте пропуснали да приемете Olumiant

- Ако сте пропуснали доза, приемете я веднага щом се сетите.
- Ако не сте се сетили за дозата през целия ден, просто прескочете пропуснатата доза и на следващия ден приемете само една доза както обикновено.
- Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако сте спрели приема на Olumiant

Не спирайте приема на Olumiant, освен ако Вашият лекар не Ви каже да спрете да го приемате.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Инфекция, като например херпес зостер, която може да засегне до 1 на 10 души:

Уведомете Вашия лекар или незабавно потърсете медицинска помощ, ако получите следните симптоми, които могат да бъдат признаци на херпес зостер:

- болезнен кожен обрив с мехури и повишена температура (много рядко при атопичен дерматит)

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- инфекции на гърлото и носа
- високи нива на мастите в кръвта (холестерол), доказани с помощта на изследване на кръвта

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- херпес (херпес симплекс)
- инфекция, причиняваща гадене или диария (гастроентерит)
- инфекция на пикочните пътища
- пневмония (нечесто при атопичен дерматит)
- повишен брой на тромбоцитите (клетки, които участват в кръвосъсирването), доказано с помощта на кръвно изследване (нечесто при атопичен дерматит)
- главоболие

- гадене (нечесто при атопичен дерматит)
- болка в стомаха
- високи нива на чернодробните ензими, доказани с помощта на изследване на кръвта (нечесто при атопичен дерматит)
- обрив
- акне (нечесто при ревматоиден артрит)
- повишено ниво на ензим, наречен креатинкиназа, доказано с помощта на изследване на кръвта (нечесто при ревматоиден артрит)

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- нисък брой на белите кръвни клетки (неутрофили), доказан с помощта на изследване на кръвта
- високи нива на мастите (триглицериди) в кръвта, доказани с помощта на изследване на кръвта
- наддаване на тегло
- подуване на лицето
- уртикария
- съсиреци в кръвоносните съдове на белия дроб
- съсиреци във вените на краката или малкия таз, наречено дълбока венозна тромбоза (ДВТ)
- дивертикулит (болезнено възпаление на малки джобове в лигавицата на червото)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Olumiant

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка съответно след „EXP“ и „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Olumiant

- **Активното** вещество е барицитиниб. Всяка таблетка съдържа 2 или 4 mg на барицитиниб.
- **Другите** съставки са: микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат, манитол, червен железен оксид (E172), лецитин (соя) (E322), макрогол, поли (винилов алкохол), талк и титанов диоксид (E171).

Как изглежда Olumiant и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки Olumiant 2 mg са светлорозови, продълговати таблетки с надпис “Lilly” върху едната страна и “2” – върху другата.

Филмираните таблетки Olumiant 4 mg са розови, кръгли таблетки с надпис "Lilly" върху едната страна и "4" – върху другата.

Таблетките са заоблени и с вдлъбнати страни, за да се улесни изваждането им.

Olumiant 2 mg и 4 mg се предлагат в опаковки по 14, 28, 35, 56, 84 и 98 таблетки в календарни блистери и по 28 x 1 и 84 x 1 таблетки в перфорирани еднодозови блистери. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ, Utrecht, Нидерландия.

Производител: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Испания.

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6 817 280

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

España

Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

France

Lilly France
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κόπος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

QR код да бъде включен + www.olumiant.eu

Моля, отстранете тази част от листовката и я носете със себе си.

<p>Информация за пациента относно OLUMIANT® (барицитиниб) Този документ съдържа важна информация, която трябва да знаете преди и по време на лечението с Olumiant.</p> <p>Носете тази информация със себе си и я показвайте на другите медицински специалисти, които полагат грижи за Вас или участват в лечението Ви.</p> <p>Вашето име:</p> <hr/> <p>Име на лекаря (който Ви предписва Olumiant):</p>	<p><u>Бременност</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Не приемайте Olumiant, ако сте бременна или предполагате, че сте бременна. • Използвайте ефективна контрацепция докато приемате Olumiant (и в продължение на 1 седмица след спиране на лечението). • Уведомете Вашия лекар незабавно, ако забременеете (или искате да забременеете). <p><u>Инфекции:</u> Olumiant може да влоши съществуваща инфекция или да увеличи риска да получите нова инфекция или да увеличи риска от реактивиране на вирусна инфекция. Уведомете незабавно Вашия лекар, ако получите симптоми на инфекция, като например:</p>
---	--

Телефонен номер на лекаря:

- повишена температура, рани, усещане за по-силна умора от обичайно или проблеми със зъбите
- кашлица, която не отзвучава, нощно изпотяване и загуба на тегло. Това може да бъдат симптоми на туберкулоза (инфекциозно заболяване на белите дробове).
- болезнен кожен обрив с мехури. Това може да бъде признак на херпес зостер инфекция.

Маси в кръвта:

Вашият лекар може да проверява нивата на масите в кръвта, като холестерол, докато приемате Olumiant.

Кръвни съсиреци

Olumiant може да причини заболяване, при което в крака Ви да се образува кръвен съсирек, който може да достигне до белите Ви дробове. Информирайте незабавно Вашия лекар, ако имате някой от следните симптоми:

- Подуване или болка в единия крак
- Затопляне или зачервяване на единия крак
- Неочакван задух
- Учестено дишане
- Болка в гърдите

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА
НА РАЗРЕШЕНИЕТО(ЯТА) ЗА УПОТРЕБА**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за барицитиниб, научните заключения на CHMP са, както следва:

ПРУ е помолен да анализира честотата на нежеланите събития (НС) и сериозните нежелани събития (СНС) в клиничните изпитвания на барицитиниб, в зависимост от дозата (≤ 2 mg/доза или ≥ 4 mg/доза), в краткосрочни (до 16 седмици) и дългосрочни (над 16 седмици) клинични изпитвания при ревматоиден артрит и съвместно в клинични изпитвания при различни показания. В представения разширен (2 mg спрямо 4 mg) набор от анализи, честотата, коригирана за експозиция (Exposure Adjusted Incidence Rate, EAIR), за всяко чернодробно събитие от стандартизираното запитване по MedDRA (Standardized MedDRA Query, SMQ) е по-висока в групата на 4 mg (5,1), отколкото в групата на 2 mg (3,1). Въз основа на „Friedman LS: Подход към пациента с отклонения в чернодробните биохимични и функционални показатели. Uptodate.com (19 август 2020)“ и в светлината на предоставените данни PRAC е на мнение, че ефектът на барицитиниб върху активността на ALT и AST в кръвта изглежда дозозависим и препоръчва актуализиране на точка 4.4 от КХП, за да се измени текстът за „Повишаване на чернодробните трансминази“, така че да показва, че този ефект е дозозависим, и актуализиране на точка 4.8 от КХП „Повишаване на чернодробните трансминази“. PRAC заключава, че продуктовата информация на лекарствените продукти, съдържащи барицитиниб, трябва да бъде съответно изменена.

CHMP се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за барицитиниб CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) барицитиниб, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.