

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olumiant 2 mg, tabletki powlekane

Olumiant 4 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Olumiant 2 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 2 mg baricytynibu.

Olumiant 4 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 4 mg baricytynibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki).

Olumiant 2 mg tabletki powlekane

Jasnoróżowe, podłużne tabletki o wymiarach 9,0 x 7,5 mm z wytłoczonym napisem „Lilly” z jednej strony i „2” z drugiej.

Olumiant 4 mg tabletki powlekane

Różowe, okrągłe tabletki o średnicy 8,5 mm z wytłoczonym napisem „Lilly” z jednej strony i „4” z drugiej.

Tabletki zawierają wgłębienie z obu stron.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Olumiant jest wskazany w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs, ang. *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*) jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Olumiant może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (dostępne dane dotyczące możliwości leczenia skojarzonego - patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1).

Atopowe zapalenie skóry

Olumiant jest wskazany w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów wymagających leczenia ogólnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia powinna być wdrażana przez lekarzy mających doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu chorób, w których wskazane jest stosowanie produktu Olumiant.

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów

Zalecana dawka produktu leczniczego Olumiant wynosi 4 mg raz na dobę. Dawka 2 mg raz na dobę jest zalecana pacjentom w wieku 75 lat i starszych, może być też odpowiednia dla pacjentów z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie. Dawkę 2 mg raz na dobę można także rozważyć u pacjentów, u których osiągnięto stałą kontrolę aktywności choroby za pomocą dawki 4 mg raz na dobę i u których można obniżyć dawkę (patrz punkt 5.1).

Atopowe zapalenie skóry

Zalecana dawka produktu leczniczego Olumiant wynosi 4 mg raz na dobę. Dawka 2 mg raz na dobę jest zalecana pacjentom w wieku 75 lat i starszym, może być też odpowiednia dla pacjentów z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie. Dawkę 2 mg raz na dobę należy rozważyć u pacjentów, u których osiągnięto stałą kontrolę aktywności choroby za pomocą dawki 4 mg raz na dobę i u których można obniżyć dawkę (patrz punkt 5.1).

Olumiant można stosować w skojarzeniu lub bez skojarzenia z kortykosteroidami o działaniu miejscowym. Stosowanie produktu Olumiant w skojarzeniu z kortykosteroidami stosowanymi miejscowo może zwiększyć jego skuteczność (patrz punkt 5.1). Można miejscowo stosować inhibitory kalcyneuryny, jednak należy je ograniczyć wyłącznie do miejsc szczególnie wrażliwych, takich jak skóra twarzy, szyi i wyprzeń oraz okolic narządów płciowych.

W przypadku pacjentów, u których po 8 tygodniach terapii nie ma korzyści terapeutycznych, należy rozważyć przerwanie leczenia.

Rozpoczęcie leczenia

Nie należy rozpoczynać terapii u pacjentów, u których bezwzględna liczba limfocytów (ang. *absolute lymphocyte count* - ALC) wynosi mniej niż $0,5 \times 10^9$ komórek/l, bezwzględna liczba neutrofilów (ang. *absolute neutrophil count* - ANC) wynosi mniej niż 1×10^9 komórek/l lub stężenie hemoglobiny jest mniejsze niż 8 g/dl. Można rozpocząć leczenie, gdy te wartości ponownie przekroczą powyższe limity (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Zalecana dawka wynosi 2 mg raz na dobę u pacjentów z klirensiem kreatyniny mieszczącym się w granicach 30 do 60 ml/min. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Olumiant u pacjentów z klirensiem kreatyniny wynoszącym <30 ml/min (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest wymagana zmiana dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Olumiant u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Jednoczesne stosowanie z inhibitorami OAT3

U pacjentów przyjmujących inhibitory transportera anionów organicznych 3 (OAT3) o silnym potencjale hamującym, takie jak probenecyd, zalecana dawka wynosi 2 mg raz na dobę (patrz punkt 4.5).

Pacjenci w podeszłym wieku

Ilość danych klinicznych dotyczących stosowania produktu u pacjentów w wieku 75 lat i starszych jest bardzo ograniczona, u takich pacjentów zaleca się stosowanie dawki początkowej 2 mg.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Olumiant u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Olumiant należy przyjmować raz na dobę o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciąża (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia

Stosowanie baricytynibu w porównaniu z placebo wiąże się ze zwiększoną częstością występowania zakażeń, takich jak zakażenia górnych dróg oddechowych (patrz punkt 4.8). W badaniach dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów, u pacjentów uprzednio nieleczonych, stosowanie baricytynibu w skojarzeniu z metotreksatem skutkowało zwiększeniem częstości występowania zakażeń w porównaniu z monoterapią baricytynibem.

Przed wdrożeniem terapii produktem leczniczym Olumiant u pacjentów z czynnymi, przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami należy rozważyć ryzyko i korzyści płynące z takiego leczenia (patrz punkt 4.2). W przypadku wystąpienia zakażenia należy uważnie monitorować stan pacjenta i tymczasowo przerwać stosowanie produktu leczniczego Olumiant, jeśli pacjent nie odpowiada na standardowe leczenie. Nie należy wznowiać terapii produktem leczniczym Olumiant do czasu ustąpienia zakażenia.

Gruźlica

Przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Olumiant należy sprawdzić, czy pacjent nie ma gruźlicy. Nie należy go podawać pacjentom z czynną gruźlicą. U pacjentów z uprzednio nieleczonym, utajonym zakażeniem prątkami gruźlicy należy rozważyć terapię przeciwgruźliczą przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Olumiant.

Zmiany w obrazie morfologicznym krwi

Wartości bezwzględnej liczby neutrofilów (ANC) poniżej 1×10^9 komórek/l i bezwzględnej liczby limfocytów (ALC) poniżej $0,5 \times 10^9$ komórek/l odnotowano u mniej niż 1% pacjentów w badaniach klinicznych. W badaniach klinicznych dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów u mniej niż 1% pacjentów odnotowano stężenie hemoglobiny poniżej 8 g/dl.

Nie należy rozpoczynać terapii lub należy ją tymczasowo przerwać, jeśli podczas leczenia odnotowany zostanie poziom ANC $< 1 \times 10^9$ komórek/l, ALC $< 0,5 \times 10^9$ komórek/l lub hemoglobiny < 8 g/dl (patrz punkt 4.2).

U pacjentów w wieku podeszłym z reumatoidalnym zapaleniem stawów istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia limfocytozy. W rzadkich przypadkach zgłaszano wystąpienie zaburzeń limfoproliferacyjnych.

Reaktywacja zakażeń wirusowych

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki reaktywacji zakażeń wirusowych, w tym zakażeń wirusami *Herpes* (np. wirusa ospy wietrznej i półpaśca, wirusa opryszczki) (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca zgłaszano częściej u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, którzy wcześniej leczeni byli zarówno biologicznymi, jak i klasycznymi DMARDs. Jeśli u pacjenta rozwinie się półpasiec, terapia produktem leczniczym Olumiant powinna zostać czasowo wstrzymana do czasu ustąpienia choroby.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Olumiant należy przeprowadzić zgodne z klinicznymi wytycznymi badania przesiewowe pod kątem wirusowego zapalenia wątroby. Pacjenci z czynnym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C zostali wykluczeni z badań klinicznych. Pacjenci, u których wykazano obecność przeciwciał przeciwko HCV, ale nie wykazano obecności RNA tego wirusa, zostali dopuszczeni do udziału w badaniach. Pacjenci z obecnymi przeciwciałami przeciw antygenom powierzchniowym i rdzeniowym HBV, ale bez antygeny powierzchniowego HBs, również zostali dopuszczeni do udziału w badaniach; tacy pacjenci powinni być monitorowani pod kątem ekspresji DNA wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV). W przypadku wykrycia DNA HBV należy skonsultować się z hepatologiem w celu ustalenia, czy uzasadnione jest przerwanie terapii.

Szczepienie

Brak jest dostępnych danych dotyczących odpowiedzi na szczepionki żywe u pacjentów otrzymujących baricytynib. Nie zaleca się stosowania żywych, atenuowanych szczepionek podczas terapii produktem leczniczym Olumiant lub tuż przed jej rozpoczęciem. Przed rozpoczęciem stosowania produktu Olumiant zaleca się, aby wszyscy pacjenci mieli wykonane wszystkie szczepienia zgodnie z aktualnymi wytycznymi oraz obowiązującym kalendarzem szczepień.

Lipidy

U pacjentów leczonych baricytynibem zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie wartości stężeń lipidów we krwi w porównaniu z placebo (patrz punkt 4.8). Po zastosowaniu statyn stężenie cholesterolu LDL obniżyło się do wartości poprzedzających terapię. Profil lipidowy powinien zostać oceniony około 12 tygodni po rozpoczęciu terapii produktem leczniczym Olumiant; późniejsze postępowanie w stosunku do pacjentów powinno być zgodne z międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii. Nie został stwierdzony związek pomiędzy podwyższeniem stężenia lipidów a częstością zapażenia na choroby sercowo-naczyniowe i śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

U pacjentów przyjmujących baricytynib w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, zgłaszano zależne od dawki zwiększenie we krwi aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych co najmniej 5- i 10-krotne przekroczenie górnej granicy normy aktywności AlAT i AspAT zaobserwowano u mniej niż 1% pacjentów. W badaniach klinicznych dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów stosowanie w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów uprzednio nieleczonych skutkowało zwiększeniem częstości narastania aktywności aminotransferaz wątrobowych w porównaniu z monoterapią baricytynibem (patrz punkt 4.8).

W przypadku zaobserwowania zwiększonej aktywności AlAT lub AspAT i podejrzenia uszkodzenia wątroby należy przerwać terapię produktem leczniczym Olumiant do czasu wykluczenia tej diagnozy.

Nowotwory

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia nowotworów, w tym chłoniaków. Produkty lecznicze o działaniu immunomodulującym mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów, w tym chłoniaków. Dostępne dane kliniczne są niewystarczające do oceny potencjalnej zachorowalności na nowotwory po ekspozycji na baricytynib. Trwają obecnie prace nad oceną bezpieczeństwa długofalowego.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

U pacjentów przyjmujących baricytynib zgłaszano przypadki zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Należy zachować ostrożność stosując produkt Olumiant u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej, takimi jak podeszły wiek, otyłość, zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna w wywiadzie lub pacjenci poddawani zabiegowi chirurgicznemu i unieruchomieni. W przypadku wystąpienia objawów klinicznych zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej, należy odstawić produkt Olumiant, pilnie zbadać pacjenta i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Badania laboratoryjne

Tabela 1. Parametry laboratoryjne i wskazówki dotyczące monitorowania

| Parametr laboratoryjny | Działanie | Wskazówki dotyczące monitorowania |
|--------------------------------------|---|--|
| Profil lipidowy | Należy postępować zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii. | Profil lipidowy powinien zostać oceniony około 12 tygodni po rozpoczęciu terapii, a później zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii |
| Bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) | Leczenie należy przerwać, jeśli wartość ANC zmniejszy się poniżej 1×10^9 komórek/l; można je wznowić, gdy poziom ANC zwiększy się powyżej tej wartości | Przed rozpoczęciem leczenia i po nim, zgodnie z rutynową opieką nad pacjentem |
| Bezwzględna liczba limfocytów (ALC) | Leczenie należy przerwać, jeśli wartość ALC zmniejszy się poniżej $0,5 \times 10^9$ komórek/l; można je wznowić, gdy poziom ALC zwiększy się powyżej tej wartości | |
| Hemoglobina (Hb) | Leczenie należy przerwać, jeśli stężenie hemoglobiny zmniejszy się poniżej 8 g/dl; można je wznowić, gdy jej stężenie zwiększy się powyżej tej wartości | |
| Aminotransferazy wątrobowe | Leczenie należy tymczasowo przerwać w przypadku podejrzenia polekowego uszkodzenia wątroby | |

Immunosupresyjne produkty lecznicze

Nie zaleca się kojarzenia z biologicznymi DMARDs, biologicznymi lekami wpływającymi na odpowiedź immunologiczną lub innymi inhibitorami kinaz janusowych (JAK), ponieważ nie można wykluczyć ryzyka skumulowanego działania immunosupresyjnego.

W przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów ilość danych dotyczących stosowania baricytynibu z produktami leczniczymi o silnym działaniu immunosupresyjnym (np. z azatiopryną, takrolimusem, cyklosporyną) jest ograniczona, dlatego takie skojarzenia należy stosować ostrożnie (patrz punkt 4.5).

W przypadku atopowego zapalenia skóry nie badano jednoczesnego stosowania z cyklosporyną ani innymi silnie działającymi lekami immunosupresyjnymi i nie zaleca się takiego skojarzenia (patrz punkt 4.5).

Nadwrażliwość

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia nadwrażliwości na lek związane z podaniem baricytynibu. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych lub anafilaktycznych, należy natychmiast przerwać stosowanie baricytynibu.

Zapalenie uchyłków

W badaniach klinicznych oraz w praktyce po wprowadzeniu produktu do obrotu notowano przypadki zapalenia uchyłków i perforacji przewodu pokarmowego. Baricytynib należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z chorobą uchyłkową, a szczególnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie długotrwale leki związane ze zwiększonym ryzykiem zapalenia uchyłków: niesteroidowe leki przeciwzapalne, kortykosteroidy i opioidy. Jeśli u pacjenta wystąpią nowe przedmiotowe i podmiotowe objawy brzuszne, należy niezwłocznie przeprowadzić diagnostykę w celu wczesnego wykrycia zapalenia uchyłków lub perforacji przewodu pokarmowego.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkę, to znaczy zasadniczo jest „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Immunosupresyjne produkty lecznicze

Nie przebadano skojarzenia z biologicznymi DMARDs, biologicznymi lekami wpływającymi na odpowiedź immunologiczną i innymi inhibitorami JAK. W badaniach klinicznych dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, jednoczesne stosowanie baricytynibu z produktami leczniczymi o silnym działaniu immunosupresyjnym, takimi jak azatiopryna, takrolimus czy cyklosporyna, było ograniczone, dlatego nie można wykluczyć sumowania się działania immunosupresyjnego (patrz punkt 4.4). W przypadku atopowego zapalenia skóry nie badano jednoczesnego stosowania z cyklosporyną ani innymi silnie działającymi lekami immunosupresyjnymi i nie zaleca się takiego skojarzenia (patrz punkt 4.4).

Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę baricytynibu

Transportery

W warunkach *in vitro* baricytynib jest substratem dla transportera anionów organicznych (OAT) 3, glikoproteiny P (Pgp), białka oporności raka piersi (BCRP) i transportera MATE2-K. W farmakologicznym badaniu klinicznym podanie probenecydu (inhibitora OAT3 o dużym potencjale hamującym) skutkowało w przybliżeniu dwukrotnym zwiększeniem $AUC_{(0-\infty)}$ baricytynibu, bez zmiany t_{max} i C_{max} baricytynibu. Z tego powodu u pacjentów przyjmujących inhibitory OAT3 o dużym potencjale hamującym, takie jak probenecyd, zalecana dawka wynosi 2 mg raz na dobę (patrz punkt 4.2). Nie przeprowadzono farmakologicznych badań klinicznych z użyciem inhibitorów OAT3 o słabszym potencjale hamującym. Prolek leflunomid natychmiast przekształca się do teriflunomidu, który jest słabym inhibitorem OAT3 przez co może prowadzić do zwiększenia ekspozycji na baricytynib. Należy zachować ostrożność podczas podawania leflunomidu lub teriflunomidu w skojarzeniu z baricytynibem, ponieważ badania interakcji nie zostały przeprowadzone. Jednoczesne

stosowanie inhibitorów OAT3 ibuprofenu i diklofenaku może spowodować zwiększenie ekspozycji na baricytynib. Ze względu na to, że ich potencjał hamujący OAT3 jest mniejszy w porównaniu z probenecydem, nie należy oczekiwać klinicznie istotnych interakcji. Jednoczesne przyjmowanie baricytynibu i cyklosporyny (inhibitora Pgp/BCRP) lub metotreksatu (substratu dla kilku transporterów, w tym OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 i MRP4) nie miało klinicznie istotnego wpływu na stężenie baricytynibu we krwi.

Enzymy cytochromu P450

W warunkach *in vitro* baricytynib jest substratem dla izoformy CYP3A4 cytochromu P450, chociaż metabolizowane poprzez oksydację jest mniej niż 10% dawki. W klinicznych badaniach farmakologicznych nie wykazano klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę baricytynibu podczas jednoczesnego stosowania baricytynibu i ketokonazolu (silnego inhibitora CYP3A). Jednoczesne stosowanie baricytynibu i flukonazolu (umiarkowany inhibitor CYP3A/CYP2C19/CYP2C9) lub ryfampicyny (silny induktor CYP3A) nie wykazało klinicznie istotnych zmian w stężeniu baricytynibu we krwi.

Związki zmieniające pH soku żołądkowego

Podwyższenie pH soku żołądkowego przez omeprazol nie miało klinicznie istotnego wpływu na stężenie baricytynibu we krwi.

Możliwy wpływ baricytynibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Transportery

W warunkach *in vitro* baricytynib nie jest inhibitorem OAT1, OAT2, OAT3, transportera kationów organicznych (OCT) 2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 i MATE2-K w klinicznie istotnych stężeniach. Baricytynib może być istotnym klinicznie inhibitorem OCT1, jednak nie są obecnie znane selektywne substraty dla OCT1, dla których można by było przewidzieć klinicznie istotne interakcje. Podczas klinicznych badań farmakologicznych nie wykryto klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję, gdy baricytynib był podawany razem z digoksyną (substrat dla Pgp) lub metotreksatem (substrat dla kilku transporterów).

Enzymy cytochromu P450

W klinicznych badaniach farmakologicznych podczas jednoczesnego podawania baricytynibu z substratami dla CYP3A: symwastatyną, etynyloestradiolem lub lewonorgestrem nie wykryto klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę tych produktów leczniczych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Wykazano, że szlak JAK/STAT bierze udział w adhezji i utrzymywaniu polarności komórek, co może mieć wpływ na wczesny rozwój embrionalny. Brak jest odpowiednich danych dotyczących stosowania baricytynibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Baricytynib wykazywał działanie teratogenne u szczurów i królików. Wyniki badań na zwierzętach sugerują, że baricytynib w większych dawkach może wywierać niekorzystny wpływ na rozwój kości *in utero*.

Olumiant jest przeciwwskazany w czasie ciąży (patrz punkt 4.3). Kobiety zdolne do zajścia w ciążę muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w czasie leczenia oraz przez przynajmniej 1 tydzień po jego zakończeniu. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie terapii produktem leczniczym Olumiant, rodzice powinni zostać poinformowani o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy baricytynib lub jego metabolity przenikają do mleka matki u ludzi. Dostępne dane z badań farmakodynamicznych lub toksykologicznych przeprowadzonych na zwierzętach wykazały, że baricytynib przenika do mleka (patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków lub niemowląt, dlatego nie należy stosować produktu leczniczego Olumiant w czasie karmienia piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy terapię produktem leczniczym Olumiant, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla kobiety wynikające z terapii.

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały, że baricytynib może obniżać płodność samic w czasie leczenia, ale nie wykazano żadnego wpływu na spermatogenezę u samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Olumiant nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, w okresie do 16 tygodni najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, występującymi u $\geq 2\%$ pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Olumiant w monoterapii lub w skojarzeniu z klasycznymi DMARDs, było zwiększenie stężenia cholesterolu LDL (33,6%), zakażenia górnych dróg oddechowych (14,7%) i ból głowy (3,8%). Do zakażeń zaobserwowanych w trakcie leczenia należały też zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (1,4%).

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo dotyczących atopowego zapalenia skóry w okresie do 16 tygodni najczęściej zgłaszane działania niepożądane, występujące u $\geq 2\%$ pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Olumiant w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidami o działaniu miejscowym, były zbliżone do tych obserwowanych w badaniach dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów, z wyjątkiem zwiększenia stężenia cholesterolu LDL (13,2 %) i zakażeń wirusem opryszczki (6,1 %). W badaniach klinicznych dotyczących leczenia atopowego zapalenia skóry u pacjentów przyjmujących baricytynib bardzo rzadko występowały zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Reumatoidalne zapalenie stawów

W badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów produkt leczniczy Olumiant otrzymywało łącznie 3770 pacjentów, co przekłada się na 10127 pacjentolat ekspozycji na lek. 2960 z tych pacjentów przyjmowało produkt leczniczy Olumiant przez przynajmniej rok.

W celu oceny bezpieczeństwa produktu Olumiant w porównaniu z placebo, w okresie 16 tygodni po rozpoczęciu leczenia, zebrano dane z siedmiu badań kontrolowanych placebo (1142 pacjentów otrzymywało produkt w dawce 4 mg raz na dobę i 1215 pacjentów otrzymywało placebo).

Atopowe zapalenie skóry

W badaniach klinicznych dotyczących leczenia atopowego zapalenia skóry produkt leczniczy Olumiant otrzymywało łącznie 2531 pacjentów, co przekłada się na 2247 pacjentolat ekspozycji na lek. 1106 osób wśród pacjentów z atopowym zapaleniem skóry przyjmowało produkt leczniczy Olumiant przez co najmniej rok.

W celu oceny bezpieczeństwa produktu Olumiant w porównaniu z placebo, w okresie 16 tygodni po rozpoczęciu leczenia, zebrano dane z pięciu badań kontrolowanych placebo (w których 489 pacjentów przyjmowało dawkę 4 mg raz na dobę i 743 pacjentów otrzymywało placebo).

Tabela 2. Działania niepożądane

Ocena częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Częstości występowania zamieszczone w tabeli 2 podano na podstawie skumulowanych danych z zastosowania produktu zarówno w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, jak i atopowego zapalenia skóry, o ile nie wskazano inaczej. W przypadku zanotowania znaczących różnic w jednym ze wskazań opisano je w przypisach pod tabelą.

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często | Często | Niezbyt często |
|--|------------------------------------|---|--|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Zakażenia górnych dróg oddechowych | Półpasiec ^b Opryszczka Zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit Zakażenia dróg moczowych Zapalenie płuc ^d | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | Trombocytoza > 600 x 10 ⁹ komórek/l ^{a, d} | Neutropenia < 1 x 10 ⁹ komórek/l ^a |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Hipercholesterolemia ^a | | Hipertriglicydemia ^a |
| Zaburzenia układu nerwowego | | Ból głowy | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | | Nudności ^d Ból brzucha | Zapalenie uchyłków |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | Zwiększona aktywność AlAT ≥ 3 x górna granica normy ^{a, d} | Zwiększona aktywność AspAT ≥ 3 x górna granica normy ^a |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | Wysypka Trądzik ^c | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | Obrzęk twarzy Pokrzywka |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | | Zatorowość płucna |
| Zaburzenia naczyniowe | | | Zakrzepica żył głębokich |
| Badania diagnostyczne | | Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej > 5 x górna granica normy ^{a, c} | Przyrost masy ciała |

^a Obejmuje zmiany wykryte w czasie badań laboratoryjnych (patrz tekst poniżej).

^b Częstość występowania zakażeń wirusem ospy wietrznej i półpaśca ustalono na podstawie badań klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów.

^c Częstość występowania trądziku oraz zwiększenia aktywności fosfokinazy kreatynowej do wartości >5 x GGN ustalono na podstawie zbiorczych danych z badań klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów oraz atopowego zapalenia skóry. U pacjentów leczonych baricytynibem w badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów te działania niepożądane występowały niezbyt często.

^d Częstość występowania zapalenia płuc, nadpłytkowości (>600 x 10⁹ komórek/l), nudności i zwiększenia aktywności ALT do wartości ≥ 3 x GGN ustalono na podstawie zbiorczych danych z badań klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów oraz atopowego zapalenia skóry.

U pacjentów leczonych baricytynibem w badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry takie działania niepożądane występowały niezbyt często.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia żołądka i jelit

W badaniach klinicznych dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów z udziałem pacjentów uprzednio nieleczonych częstość występowania nudności w ciągu 52 tygodni była większa w przypadku terapii skojarzonej metotreksatem i produktem leczniczym Olumiant (9,3%) niż w przypadku monoterapii metotreksatem (6,2%) i monoterapii produktem leczniczym Olumiant (4,4%). Nudności najczęściej pojawiały się w ciągu 2 pierwszych tygodni leczenia. Podczas badań klinicznych dotyczących leczenia atopowego zapalenia skóry w okresie do 16 tygodni nudności w trakcie leczenia produktem Olumiant występowały niezbyt często (0,8%).

Podczas kontrolowanych badań dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów w okresie do 16 tygodni ból brzucha występował u 2,1% pacjentów przyjmujących produkt Olumiant w dawce 4 mg oraz u 1,4% pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania bólu brzucha w badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry była podobna. Objawy te zazwyczaj były łagodne, przejściowe, nie wiązały się z zaburzeniami czynności przewodu pokarmowego o charakterze zakaźnym lub zapalnym, nie prowadziły do przerwania leczenia.

Zakażenia

Reumatoidalne zapalenie stawów

W badaniach kontrolowanych, trwających do 16 tygodni, częstość występowania wszystkich zakażeń (liczba pacjentów z ≥ 1 zdarzeniem na 100 pacjentolat) wynosiła 101 w przypadku produktu leczniczego Olumiant, w porównaniu z 83 w grupie placebo. W większości zakażenia te miały przebieg łagodny do umiarkowanego. W badaniach obejmujących obie dawki w ciągu 16 tygodni zakażenia wystąpiły u 31,9%, 28,8% i 24,1% pacjentów otrzymujących odpowiednio 4 mg, 2 mg i placebo. Częstość zgłaszania działań niepożądanych, związanych z zakażeniami w przypadku stosowania produktu leczniczego Olumiant, w porównaniu z placebo wynosiła: zakażenia górnych dróg oddechowych (14,7% vs. 11,7%), zakażenia dróg moczowych (3,4% vs. 2,7%), nieżyt żołądka i jelit (1,6% vs. 0,8%), opryszczka (1,8% vs. 0,7%), i półpasiec (1,4% vs. 0,4%). W badaniach z udziałem pacjentów uprzednio nieleczonych częstość występowania zakażeń górnych dróg oddechowych w ciągu 52 tygodni była większa w przypadku terapii skojarzonej metotreksatem i produktem leczniczym Olumiant (26,0%) niż w przypadku monoterapii metotreksatem (22,9%) lub produktem leczniczym Olumiant (22,0%). Częstość występowania ciężkich zakażeń w przypadku produktu leczniczego Olumiant (1,1%) była zbliżona do częstości w grupie placebo (1,2%). W przypadku produktu leczniczego Olumiant najpowszechniejszymi ciężkimi zakażeniami były półpasiec i zapalenie tkanki łącznej. Częstość występowania ciężkich zakażeń utrzymywała się na stałym poziomie podczas długotrwałej ekspozycji na lek. Łączna częstość występowania ciężkich zakażeń w czasie badań klinicznych wyniosła 3,2 na 100 pacjentolat.

Atopowe zapalenie skóry

Podczas badań kontrolowanych trwających do 16 tygodni częstość występowania wszystkich zakażeń (liczba pacjentów z ≥ 1 zdarzeniem na 100 pacjentolat ekspozycji) wynosiła 155 w przypadku stosowania produktu Olumiant 4 mg oraz 118 w grupie otrzymującej placebo. W większości przypadków zakażenia te miały nasilenie łagodne do umiarkowanego. W okresie do 16 tygodni zakażenia zgłoszono u 31,5%; 29,8% i 24,2% pacjentów otrzymujących, odpowiednio, dawkę 4 mg, 2 mg i placebo. Odsetek pacjentów zgłaszających niepożądane działania związane z zakażeniem w przypadku stosowania produktu Olumiant 4 mg w porównaniu z placebo wynosił: zakażenia górnych dróg oddechowych (17,5% vs. 14,1%), zakażenia dróg moczowych (2,0% vs. 0,8%), zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit (1,2% vs. 0,5%), zakażenie wirusem opryszczki pospolitej (6,1% vs. 2,7%), zakażenie wirusem ospy wietrznej i półpaśca (0% vs. 0,3%) oraz zapalenie płuc (0% vs. 0,1%). W badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry częstość występowania zakażeń

była na ogół zbliżona do częstości obserwowanej u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z wyjątkiem zapalenia płuc, które występowało niezbyt często, oraz zakażeń wirusem ospy wietrznej i półpaśca występujących bardzo rzadko. Podczas stosowania produktu Olumiant w dawce 4 mg odnotowano mniejszą liczbę zakażeń skóry wymagających antybiotykoterapii (3,4%) niż w przypadku placebo (4,4%). W odniesieniu do ciężkich zakażeń odnotowano taki sam odsetek przypadków podczas stosowania produktu Olumiant 4 mg i placebo (0,6%). Łączna częstość występowania ciężkich zakażeń podczas stosowania baricytynibu w badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry wyniosła 2,1 na 100 pacjentolat.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

W badaniach kontrolowanych dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów trzykrotne i większe przekroczenie górnej granicy normy aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i asparaginianowej (AspAT) w ciągu 16 tygodni zaobserwowano u, odpowiednio, 1,4% i 0,8% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Olumiant oraz u 1,0% i 0,8% pacjentów otrzymujących placebo.

U pacjentów uprzednio nieleczonych skojarzenie produktu leczniczego Olumiant z potencjalnie hepatotoksycznymi produktami leczniczymi, takimi jak metotreksat, skutkowało zwiększeniem częstości występowania podwyższonej aktywności aminotransferaz. Trzykrotne i większe przekroczenie górnej granicy normy aktywności AlAT i AspAT w czasie 52 tygodni występowało częściej w przypadku terapii skojarzonej metotreksatem i produktem leczniczym Olumiant (7,5% i 3,8%) niż w przypadku każdego z tych leków stosowanego w monoterapii (odpowiednio 2,9% i 0,5% oraz 1,9% i 1,3%).

W badaniach kontrolowanych dotyczących leczenia atopowego zapalenia skóry trzykrotne i większe przekroczenie górnej granicy normy aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i asparaginianowej (AspAT) w ciągu 16 tygodni zaobserwowano u, odpowiednio, 0,2% i 0,5% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Olumiant w dawce 4 mg oraz u 0,8% i 0,8% pacjentów otrzymujących placebo.

W przedłużonych badaniach po 16 tygodniach, we wszystkich wskazaniach, zgłaszano zależne od dawki zwiększenie aktywności AlAT i AspAT we krwi. W większości przypadków zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych miało charakter bezobjawowy i przejściowy. Schemat i częstość występowania zwiększonej aktywności AlAT/AspAT były stabilne w czasie, w tym podczas długotrwałego przedłużenia badania.

Zwiększone stężenie lipidów

W badaniach klinicznych dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów stosowanie baricytynibu było związane z zależnym od dawki zwiększeniem stężenia lipidów, w tym cholesterolu całkowitego, triglicerydów, cholesterolu LDL i HDL. Nie odnotowano zmian w stosunku LDL/HDL. Stężenie lipidów zwiększało się w ciągu 12 tygodni, a następnie utrzymywało na stabilnym poziomie, wyższym niż na początku terapii, również w czasie długotrwałego przedłużenia badania.

W badaniach obejmujących obie dawki zaobserwowano zależność od dawki w przypadku cholesterolu całkowitego, którego stężenie osiągnęło wartość $\geq 5,17$ mmol/l u 48,8%, 34,7% i 17,8% pacjentów otrzymujących odpowiednio 4 mg, 2 mg i placebo przez okres do 16 tygodni.

Po zastosowaniu statyn wartości stężenia cholesterolu LDL zmniejszyły do wartości poprzedzającej terapię.

W badaniach kontrolowanych dotyczących leczenia atopowego zapalenia skóry stosowanie baricytynibu było związane ze zwiększeniem stężenia lipidów, w tym cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i HDL. Wzrost tych parametrów obserwowano po upływie 12 tygodni, a średnie stężenie cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu LDL zwiększało się aż do upływu 52 tygodni. Nie odnotowano zmian w stosunku LDL/HDL. W kontrolowanych badaniach w okresie 16 tygodni nie obserwowano zależności od wielkości dawki w odniesieniu do stężenia cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu LDL lub HDL. Nie stwierdzono zwiększenia stężenia trójglicerydów.

W kontrolowanych badaniach w okresie 16 tygodni obserwowano następującą częstość występowania zdarzeń w przypadku stosowania produktu Olumiant w dawce 4 mg w porównaniu z placebo:

- Cholesterol całkowity $\geq 5,17$ mmol/l:
 - reumatoidalne zapalenie stawów: odpowiednio 49,1% i 15,8%
 - atopowe zapalenie skóry: odpowiednio 20,7% oraz 10,0%
- Cholesterol LDL $\geq 3,36$ mmol/l:
 - reumatoidalne zapalenie stawów: odpowiednio 33,6% i 10,3%
 - atopowe zapalenie skóry: odpowiednio 13,2% oraz 6,3%.
- Cholesterol HDL $\geq 1,55$ mmol/l:
 - reumatoidalne zapalenie stawów: odpowiednio 42,7% i 13,8%
 - atopowe zapalenie skóry: odpowiednio 25,3% oraz 14,7%
- Triglicerydy $\geq 5,65$ mmol/l:
 - reumatoidalne zapalenie stawów: odpowiednio 0,4% i 0,5%
 - atopowe zapalenie skóry: odpowiednio 0,7% oraz 0,8%

Fosfokinaza kreatynowa (CPK)

W badaniach kontrolowanych dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów zwiększenie stężenia CPK w czasie 16 tygodni było zgłaszane często. Istotny wzrost (ponad pięciokrotne przekroczenie normy) zaobserwowano u 0,8% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Olumiant i u 0,3% pacjentów otrzymujących placebo. W przypadku CPK zaobserwowano zależność od dawki - po 16 tygodniach jej stężenie przekroczyło normę przynajmniej pięciokrotnie u 1,5%, 0,8% i 0,6% pacjentów otrzymujących odpowiednio 4 mg, 2 mg i placebo. W badaniach kontrolowanych dotyczących leczenia atopowego zapalenia skóry zwiększenie stężenia CPK w czasie 16 tygodni było zgłaszane często i występowało u 3,3%; 2,5% oraz 1,9% pacjentów otrzymujących odpowiednio produkt leczniczy Olumiant w dawce 4 mg, 2 mg i placebo. W większości przypadków niezależnie od wskazania, stan ten był przejściowy i nie wymagał przerwania leczenia.

W badaniach klinicznych dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i atopowego zapalenia skóry nie odnotowano potwierdzonych przypadków rhabdomyolizy. Stężenie fosfokinazy kreatynowej zwiększyło się po 4 tygodniach, a następnie utrzymywało się na stabilnym poziomie, wyższym niż na początku terapii, również w czasie długotrwałego przedłużenia badania.

Neutropenia

W badaniach kontrolowanych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów i atopowego zapalenia skóry do 16 tygodnia zmniejszenie liczby neutrofilów poniżej 1×10^9 komórek/l odnotowano u 0,2% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Olumiant i u 0% pacjentów otrzymujących placebo. Nie wykryto wyraźnego związku między zmniejszeniem liczby neutrofilów a występowaniem ciężkich zakażeń. Jednakże w badaniach klinicznych w odpowiedzi na zmniejszenie ANC $< 1 \times 10^9$ komórek/l leczenie było przerywane. Schemat i częstość występowania obniżenia liczby neutrofilów, która utrzymywała się na poziomie niższym niż na początku terapii, były stabilne w czasie, w tym podczas długoterminowego przedłużenia badania.

Trombocytoza

W badaniach kontrolowanych dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów zwiększenie liczby płytek krwi powyżej 600×10^9 komórek/l odnotowano u 2,0% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Olumiant w dawce 4 mg i u 1,1% pacjentów otrzymujących placebo przez okres do 16 tygodni. W badaniach kontrolowanych dotyczących atopowego zapalenia skóry zwiększenie liczby płytek krwi powyżej 600×10^9 komórek/l odnotowano u 0,6% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Olumiant w dawce 4 mg i u 0% pacjentów otrzymujących placebo przez okres do 16 tygodni. W badaniach dotyczących atopowego zapalenia skóry trombocytoza występowała niezbyt często i była mniejsza niż w przypadku pacjentów leczonych z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów.

Nie zaobserwowano związku między zwiększeniem liczby płytek krwi a zdarzeniami niepożądanymi związanymi z płytkami krwi. Schemat i częstość występowania zwiększonej liczby płytek krwi, która

utrzymywała się na poziomie wyższym niż na początku terapii, były stabilne w czasie, w tym podczas długoterminowego przedłużenia badania.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych po podaniu pojedynczych dawek do 40 mg i wielokrotnych dawek do 20 mg przez 10 dni nie zaobserwowano działań toksycznych wymagających zmniejszenia dawki. Zdarzenia niepożądane były porównywalne z występującymi w mniejszych dawkach; nie zidentyfikowano żadnych konkretnych działań toksycznych. Dane farmakokinetyczne uzyskane podczas podawania 40 mg w pojedynczej dawce zdrowym ochotnikom wskazują, że ponad 90% otrzymanej dawki powinno być wyeliminowane z ustroju w ciągu 24 godzin. W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie stanu pacjenta pod kątem niepożądanych objawów przedmiotowych i podmiotowych. U pacjentów, u których wystąpią działania niepożądane, należy wdrożyć odpowiednie leczenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórcze leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA37

Mechanizm działania

Baricytynib jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem kinazy janusowej (JAK) 1 i JAK2. W testach badających siłę działania hamującego baricytynibu na wyizolowane enzymy JAK1, JAK2, kinazę tyrozynową 2 i JAK3 ustalono, że jego wartości IC_{50} wynoszą odpowiednio 5,9; 5,7; 53 i > 400 nM.

Kinazy janusowe (JAK) to enzymy, które przekazują sygnały wewnątrz komórki z błonowych receptorów dla wielu cytokin i czynników wzrostu biorących udział w hematopoezie, powstawaniu stanu zapalnego i w funkcjonowaniu odpowiedzi immunologicznej. W wewnątrzkomórkowym szlaku sygnałowym kinazy JAK fosforylują i aktywują przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji (białka STAT), które aktywują ekspresję genów w komórce. Baricytynib moduluje te szlaki sygnałowe poprzez częściowe zahamowanie aktywności enzymatycznej JAK1 i JAK2, przez co zmniejsza się fosforylacja i aktywacja białek STAT.

Działanie farmakodynamiczne

Hamowanie fosforylacji białka STAT3 indukowanej interleukiną 6

Podanie baricytynibu zdrowym ochotnikom skutkowało zależnym od dawki zahamowaniem fosforylacji białka STAT3 indukowanej interleukiną 6 w krwi pełnej, przy czym najsilniejsze zahamowanie obserwowano po 2 godzinach od podania, a powrót do stanu bliskiego wyjściowemu - po 24 godzinach.

Immunoglobuliny

Do 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia odnotowywano zmniejszenie średnich wartości stężenia IgG, IgM i IgA w surowicy, które później utrzymywały się na stałym, niższym niż na początku terapii poziomie przez co najmniej 104 tygodnie. U większości pacjentów, mimo zmian, stężenie immunoglobulin utrzymywało się w zakresie prawidłowych wartości.

Limfocyty

Średnia bezwzględna liczba limfocytów wzrastała w ciągu 1. tygodnia terapii produktem leczniczym Olumiant, do 24. tygodnia wracała do stanu początkowego, a następnie utrzymywała się na stałym poziomie przez co najmniej 104 tygodnie. U większości pacjentów, mimo zmian, liczba limfocytów utrzymywała się w zakresie prawidłowych wartości.

Białko C-reaktywne

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów już po 1 tygodniu terapii produktem leczniczym Olumiant obserwowano zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy, które następnie utrzymywało się na stałym poziomie przez cały okres podawania leku.

Kreatynina

W przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów baricytynib po dwóch tygodniach terapii indukował zwiększenie średniego stężenia kreatyniny w surowicy o 3,8 $\mu\text{mol/l}$ w porównaniu z placebo; zwiększone stężenie utrzymywało się następnie na stałym poziomie przez cały czas leczenia, trwającego do 104 tygodni. Może to wynikać z faktu hamowania wydzielania kreatyniny w kanalikach nerkowych przez baricytynib. Co za tym idzie, przybliżone wartości współczynnika przesączania kłębuszkowego, wyznaczone na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy, mogą być lekko obniżone bez zaburzenia czynności nerek lub występowania zdarzeń niepożądanych związanych z nerkami. Obserwacje były podobne w przypadku atopowego zapalenia skóry. W przypadku atopowego zapalenia skóry stosowanie baricytynibu wiązało się ze zmniejszeniem stężenia cystatyny C (wykorzystywanej także do szacowania prędkości filtracji kłębuszkowej) o 0,1 mg/l po 4 tygodniach; nie obserwowano dalszego zmniejszania się tej wartości aż do 16. tygodnia.

Modele skóry w warunkach in vitro

W przypadku modelu skóry ludzkiej w hodowli *in vitro* poddawanej działaniu cytokin prozapalnych (tj. IL-4, IL-13, IL-31) baricytynib hamował ekspresję białka pSTAT3 w keratynocytach naskórka, natomiast wzmacniał ekspresję filagryny – białka odgrywającego rolę w czynności bariery skórnej oraz w patogenezie atopowego zapalenia skóry.

Badanie dotyczące szczepionek

Wpływ baricytynibu na odpowiedź humoralną na szczepionki inaktywowane oceniono u 106 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych baricytynibem w stałej dawce 2 lub 4 mg, którym podano inaktywowaną szczepionkę przeciwko pneumokokom lub tężcowi. Większość z tych pacjentów ($n = 94$) było jednocześnie leczonych metotreksatem. W przypadku całej populacji szczepienie przeciwko pneumokokom wywołało zadowalającą odpowiedź immunologiczną IgG u 68,0% (95% CI: 58,4%, 76,2%) pacjentów. W 43,1% (95% CI: 34,0%, 52,8%) przypadków uzyskano zadowalającą odpowiedź immunologiczną IgG na szczepienie przeciwko tężcowi.

Skuteczność kliniczna

Reumatoidalne zapalenie stawów

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Olumiant, podawanego raz na dobę, zostały ocenione w czterech randomizowanych, wielośrodkowych badaniach III fazy z podwójnie ślepą próbą z udziałem pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego reumatoidalnym zapaleniem stawów, zdiagnozowanym według kryteriów ACR/EULAR z 2010 r. (patrz Tabela 3). Do badania kwalifikowali się pacjenci, którzy ukończyli 18 lat i u których stwierdzono przynajmniej 6 tkliwych i 6 obrzękniętych stawów na początku badania. Wszyscy pacjenci, którzy ukończyli te badania, mogli

wziąć udział w długotrwałym przedłużeniu badania i kontynuować otrzymywanie produktu przez okres do 4 lat.

Wyniki badania RA-BEGIN z udziałem u pacjentów nieleczonych wcześniej MTX potwierdzają zasadność stosowania produktu w docelowej populacji pacjentów, u których odpowiedź na leczenie z zastosowaniem DMARDs jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia (punkt 4.1).

Tabela 3. Podsumowanie badań klinicznych

| Nazwa badania (Czas trwania) | Populacja (Liczba) | Grupy badawcze | Zebrane parametry oceny końcowej |
|---------------------------------|--|---|---|
| RA-BEGIN (52 tygodnie) | Nieleczeni uprzednio 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"> • Główny punkt końcowy: ACR20 w 24. tygodniu • Funkcjonowanie fizyczne (HAQ-DI) • Progresa widoczna w obrazie radiologicznym (mTSS) • Niska aktywność choroby i remisja (SDAI) |
| RA-BEAM (52 tygodnie) | Niewłaściwa odpowiedź na MTX ² (1305) | <ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg QD • Adalimumab 40 mg SC Q2W • Placebo <p>Wszyscy pacjenci przyjmowali też MTX</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Główny punkt końcowy: ACR20 w 12. tygodniu • Funkcjonowanie fizyczne (HAQ-DI) • Progresa widoczna w obrazie radiologicznym (mTSS) • Niska aktywność choroby i remisja (SDAI) • Poranna sztywność stawów |
| RA-BUILD (24 tygodnie) | Niewłaściwa odpowiedź na klasyczny DMARD ³ (684) | <ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg QD • Olumiant 2 mg QD • Placebo <p>Pacjenci przyjmujący też klasyczne DMARDs⁵, o ile leczenie klasycznymi DMARDs było ustabilizowane na początku badania</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Główny punkt końcowy: ACR20 w 12. tygodniu • Funkcjonowanie fizyczne (HAQ-DI) • Niska aktywność choroby i remisja (SDAI) • Progresa widoczna w obrazie radiologicznym (mTSS) • Poranna sztywność stawów |
| RA-BEACON (24 tygodnie) | Niewłaściwa odpowiedź na inhibitor TNF ⁴ (527) | <ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg QD • Olumiant 2 mg QD • Placebo <p>Pacjenci przyjmujący też klasyczne DMARDs⁵</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Główny punkt końcowy: ACR20 w 12. tygodniu • Funkcjonowanie fizyczne (HAQ-DI) • Niska aktywność choroby i remisja (SDAI) |

Wykaz skrótów: QD = raz na dobę; Q2W = raz na 2 tygodnie; SC = podskórnice; ACR = American College of Rheumatology; SDAI = uproszczony wskaźnik aktywności choroby (ang. Simplified Disease Activity Index) HAQ-DI = kwestionariusz stanu zdrowia - wskaźnik niepełnosprawności (ang. Health Assessment Questionnaire-Disability Index); mTSS = zmodyfikowana skala Sharpa (ang. modified Total Sharp Score)

¹ Pacjenci, którzy otrzymali mniej niż 3 dawki metotreksatu (MTX); nieleczeni innymi klasycznymi lub biologicznymi DMARDs

² Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli prawidłowo na leczenie MTX (+/- innymi klasycznymi DMARDs); nieleczeni lekami biologicznymi

³ Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli prawidłowo lub nie tolerowali leczenia ≥ 1 klasycznym DMARD; nieleczeni lekami biologicznymi

⁴ Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli prawidłowo lub nie tolerowali leczenia ≥ 1 klasycznym DMARD, w tym przynajmniej jednym inhibitorem TNF

⁵ Najpowszechniejsze przyjmowane jednocześnie klasyczne DMARDs obejmowały MTX, hydroksychlorochinę, leflunomid i sulfasalazynę

Odpowiedź kliniczna

We wszystkich badaniach pacjenci poddani terapii produktem leczniczym Olumiant w dawce 4 mg podawanej raz na dobę statystycznie wyraźnie częściej osiągnęli odpowiedź ACR20, ACR50 i ACR70 po 12 tygodniach niż pacjenci otrzymujący placebo, MTX lub adalimumab (patrz Tabela 4). Czas do rozpoczęcia reakcji był krótki we wszystkich pomiarach, przy czym bardziej znaczące odpowiedzi zaobserwowano już w 1. tygodniu. Zaobserwowano stałe i stabilne wskaźniki odpowiedzi, przy czym odpowiedź ACR20/50/70 utrzymywała się przez co najmniej 2 lata, łącznie z okresem długookresowego przedłużenia leczenia.

W porównaniu z placebo lub MTX w monoterapii leczenie produktem Olumiant 4 mg, stosowanym w monoterapii lub w skojarzeniu z klasycznymi DMARDs, skutkowało istotną poprawą w każdym komponentcie ACR, w tym w liczbie bolesnych i obrzękniętych stawów, ogólnej ocenie pacjenta i lekarza, HAQ-DI, ocenie bólu i CRP. W porównaniu z adalimumabem leczenie produktem Olumiant skutkowało istotną poprawą w ogólnej ocenie pacjenta i lekarza, HAQ-DI, ocenie bólu i CRP po 12, 24 i 52 tygodniach.

W badaniach kontrolowanych placebo, w których nie wymagano stosowania MTX, 501 pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej baricycynib w dawce 2 mg lub 4 mg oraz MTX, a 303 pacjentów do grupy przyjmującej klasyczne DMARDs inne niż MTX (około połowa pacjentów otrzymywała MTX, a połowa nie otrzymywała MTX). U tych pacjentów najczęściej stosowane w skojarzeniu DMARDs to: MTX (79% pacjentów), hydroksychlorochinina (19%), leflunomid (11%), i sulfasalazyna (9%). Nie obserwowano istotnych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie w podgrupach pacjentów otrzymujących różne typy DMARDs w skojarzeniu z baricycynibem.

Remisja i niska aktywność choroby

U statystycznie wyraźnie większego odsetka pacjentów leczonych produktem leczniczym Olumiant 4 mg, w porównaniu z placebo lub MTX, po 12 i 24 tygodniach osiągnięto remisję, definiowaną jako wynik $\leq 3,3$ według wskaźnika SDAI i $\leq 2,8$ według wskaźnika CDAI (Tabela 4).

We wszystkich 4 badaniach u istotnie większego odsetka pacjentów leczonych produktem leczniczym Olumiant 4 mg, w porównaniu z placebo lub MTX, po 12 i 24 tygodniach osiągnięto niską aktywność choroby lub remisję (wynik $\leq 3,2$ w skali DAS28-ESR lub DAS28-hsCRP oraz wynik $< 2,6$ w skali DAS28-ESR lub DAS28-hsCRP).

Już w 4. tygodniu zaobserwowano większą liczbę pacjentów w remisji niż w przypadku grupy placebo. Uwzględniając dane z długoterminowego przedłużenia badania, liczba przypadków osiągniętej remisji i niskiej aktywności choroby utrzymała się przez przynajmniej 2 lata.

Tabela 4: Odpowiedź, remisja i funkcjonowanie fizyczne

| Badanie | RA-BEGIN Pacjenci nieleczeni uprzednio MTX | | | RA-BEAM Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na MTX | | | RA-BUILD Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na klasyczny DMARD | | | RA-BEACON Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na inhibitor TNF | | |
|--|--|---------------------|----------------------|---|----------------------|---------------------|---|---------------------|---------------------|--|---------------------|---------------------|
| | 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: | | | | | | | | | | | | |
| Tydzień 12 | 59 % | 79 % ^{***} | 77 % ^{***} | 40 % | 70 % ^{***†} | 61 % ^{***} | 39 % | 66 % ^{***} | 62 % ^{***} | 27 % | 49 % ^{***} | 55 % ^{***} |
| Tydzień 24 | 62 % | 77 % ^{**} | 78 % ^{***} | 37 % | 74 % ^{***†} | 66 % ^{***} | 42 % | 61 % ^{***} | 65 % ^{***} | 27 % | 45 % ^{***} | 46 % ^{***} |
| Tydzień 52 | 56 % | 73 % ^{***} | 73 % ^{***} | | 71 % ^{††} | 62 % | | | | | | |
| ACR50: | | | | | | | | | | | | |
| Tydzień 12 | 33 % | 55 % ^{***} | 60 % ^{***} | 17 % | 45 % ^{***†} | 35 % ^{***} | 13 % | 33 % ^{***} | 34 % ^{***} | 8 % | 20 % ^{**} | 28 % ^{***} |
| Tydzień 24 | 43 % | 60 % ^{**} | 63 % ^{***} | 19 % | 51 % ^{***} | 45 % ^{***} | 21 % | 41 % ^{***} | 44 % ^{***} | 13 % | 23 % [*] | 29 % ^{***} |
| Tydzień 52 | 38 % | 57 % ^{***} | 62 % ^{***} | | 56 % [†] | 47 % | | | | | | |
| ACR70: | | | | | | | | | | | | |
| Tydzień 12 | 16 % | 31 % ^{***} | 34 % ^{***} | 5 % | 19 % ^{***†} | 13 % ^{***} | 3 % | 18 % ^{***} | 18 % ^{***} | 2 % | 13 % ^{***} | 11 % ^{**} |
| Tydzień 24 | 21 % | 42 % ^{***} | 40 % ^{***} | 8 % | 30 % ^{***†} | 22 % ^{***} | 8 % | 25 % ^{***} | 24 % ^{***} | 3 % | 13 % ^{***} | 17 % ^{***} |
| Tydzień 52 | 25 % | 42 % ^{***} | 46 % ^{***} | | 37 % | 31 % | | | | | | |
| DAS28-hsCRP ≤ 3,2: | | | | | | | | | | | | |
| Tydzień 12 | 30 % | 47 % ^{***} | 56 % ^{***} | 14 % | 44 % ^{***†} | 35 % ^{***} | 17 % | 36 % ^{***} | 39 % ^{***} | 9 % | 24 % ^{***} | 32 % ^{***} |
| Tydzień 24 | 38 % | 57 % ^{***} | 60 % ^{***} | 19 % | 52 % ^{***} | 48 % ^{***} | 24 % | 46 % ^{***} | 52 % ^{***} | 11 % | 20 % [*] | 33 % ^{***} |
| Tydzień 52 | 38 % | 57 % ^{***} | 63 % ^{***} | | 56 % [†] | 48 % | | | | | | |
| DAS28-ESR ≤ 3,2: | | | | | | | | | | | | |
| Tydzień 12 | 15 % | 21 % | 34 % ^{***} | 7 % | 24 % ^{***} | 21 % ^{***} | 7 % | 21 % ^{***} | 22 % ^{***} | 4 % | 13 % ^{**} | 12 % ^{**} |
| Tydzień 24 | 23 % | 36 % ^{**} | 39 % ^{***} | 10 % | 32 % ^{***} | 34 % ^{***} | 10 % | 29 % ^{***} | 32 % ^{***} | 7 % | 11 % | 17 % ^{**} |
| Tydzień 52 | 27 % | 36 % | 45 % ^{***} | | 39 % | 36 % | | | | | | |
| SDAI ≤ 3,3: | | | | | | | | | | | | |
| Tydzień 12 | 6 % | 14 % [*] | 20 % ^{***} | 2 % | 8 % ^{***} | 7 % ^{***} | 1 % | 9 % ^{***} | 9 % ^{***} | 2 % | 2 % | 5 % |
| Tydzień 24 | 10 % | 22 % ^{**} | 23 % ^{***} | 3 % | 16 % ^{***} | 14 % ^{***} | 4 % | 17 % ^{***} | 15 % ^{***} | 2 % | 5 % | 9 % ^{**} |
| Tydzień 52 | 13 % | 25 % ^{**} | 30 % ^{***} | | 23 % | 18 % | | | | | | |
| CDAI ≤ 2,8: | | | | | | | | | | | | |
| Tydzień 12 | 7 % | 14 % [*] | 19 % ^{***} | 2 % | 8 % ^{***} | 7 % ^{**} | 2 % | 10 % ^{***} | 9 % ^{***} | 2 % | 3 % | 6 % |
| Tydzień 24 | 11 % | 21 % ^{**} | 22 % ^{**} | 4 % | 16 % ^{***} | 12 % ^{***} | 4 % | 15 % ^{***} | 15 % ^{***} | 3 % | 5 % | 9 % [*] |
| Tydzień 52 | 16 % | 25 % [*] | 28 % ^{**} | | 22 % | 18 % | | | | | | |
| Minimalna klinicznie istotna różnica w HAQ-DI (zmniejszenie punktacji w skali HAQ-DI o ≥ 0,30): | | | | | | | | | | | | |
| Tydzień 12 | 60 % | 81 % ^{***} | 77 % ^{***} | 46 % | 68 % ^{***} | 64 % ^{***} | 44 % | 60 % ^{***} | 56 % ^{**} | 35 % | 48 % [*] | 54 % ^{***} |
| Tydzień 24 | 66 % | 77 % [*] | 74 % | 37 % | 67 % ^{***†} | 60 % ^{***} | 37 % | 58 % ^{***} | 55 % ^{***} | 24 % | 41 % ^{***} | 44 % ^{***} |
| Tydzień 52 | 53 % | 65 % [*] | 67 % ^{**} | | 61 % | 55 % | | | | | | |

Uwaga: W każdym punkcie czasowym odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie został obliczony z uwzględnieniem wszystkich pacjentów, którzy zostali zrandomizowani na początku badania (N). Pacjenci, którzy przerwali leczenie lub zostali poddani terapii ratunkowej, zostali uznani za nieodpowiadających na leczenie.

Wykaz skrótów: ADA = adalimumab; MTX = metotreksat; OLU = Olumiant; PBO = placebo

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 vs. placebo (vs. MTX w przypadku badania RA-BEGIN)

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 vs. adalimumab

Odpowiedź widoczna w obrazie radiologicznym

Wpływ produktu leczniczego Olumiant na progresję uszkodzenia strukturalnego stawów był oceniany radiologicznie w badaniach RA-BEGIN, RA-BEAM i RA-BUILD, oraz poddany ocenie przy użyciu zmodyfikowanej skali Sharpa (mTSS) i jej składowych, punktacji dla nadżerek i punktacji dla zwężenia szpary stawowej.

Terapia produktem leczniczym Olumiant 4 mg skutkowała istotnym statystycznie zahamowaniem progresji uszkodzenia strukturalnego stawów (Tabela 5). Rezultaty analiz punktacji dla nadżerek i zwężenia szpary stawowej pokrywały się z ogólnymi wynikami. Odsetek pacjentów, u których w 24. i w 52. tygodniu nie stwierdzono progresji widocznej w obrazie radiologicznym (zmiana mTSS ≤ 0), był istotnie wyższy w grupie otrzymującej produkt Olumiant 4 mg niż w grupie placebo.

Tabela 5. Zmiany widoczne w obrazie radiologicznym

| Badanie | RA-BEGIN Pacjenci nieleczeni uprzednio MTX | | | RA-BEAM Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na MTX | | | RA-BUILD Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na klasyczny DMARD | | |
|--|--|-------------|----------------------|--|-------------|---------------------|--|-------------|-------------|
| | MTX | OLU 4 mg | OLU 4 mg + MTX | PBO ^a | OLU 4 mg | ADA 40 mg Q2W | PBO | OLU 2 mg | OLU 4 mg |
| Zmodyfikowana skala Sharpa, średnia zmiana od rozpoczęcia badania: | | | | | | | | | |
| Tydzień 24 | 0,61 | 0,39 | 0,29* | 0,90 | 0,41*** | 0,33*** | 0,70 | 0,33* | 0,15** |
| Tydzień 52 | 1,02 | 0,80 | 0,40** | 1,80 | 0,1*** | 0,60*** | | | |
| Punktacja dla nadżerek, średnia zmiana od rozpoczęcia badania: | | | | | | | | | |
| Tydzień 24 | 0,47 | 0,33 | 0,26* | 0,61 | 0,29*** | 0,24*** | 0,47 | 0,30 | 0,11** |
| Tydzień 52 | 0,81 | 0,55 | 0,34** | 1,23 | 0,51*** | 0,42*** | | | |
| Punktacja dla zwężenia szpary stawowej, średnia zmiana od rozpoczęcia badania: | | | | | | | | | |
| Tydzień 24 | 0,14 | 0,06 | 0,03 | 0,29 | 0,12** | 0,10** | 0,23 | 0,03* | 0,04* |
| Tydzień 52 | 0,21 | 0,25 | 0,06 | 0,58 | 0,21*** | 0,19** | | | |
| Odsetek pacjentów bez progresji widocznej w obrazie radiologicznym^b: | | | | | | | | | |
| Tydzień 24 | 68 % | 76 % | 81 %** | 70 % | 81 %*** | 83 %*** | 74 % | 72 % | 80 % |
| Tydzień 52 | 66 % | 69 % | 80 %** | 70 % | 79 %** | 81 %** | | | |

Wykaz skrótów: ADA = adalimumab; MTX = metotreksat; OLU = Olumiant; PBO = placebo

^a Dane z 52. tygodnia, dotyczące placebo, uzyskano metodą ekstrapolacji liniowej

^b Brak progresji zdefiniowany jako zmiana wyniku mTSS ≤ 0 .

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ vs. placebo (vs. MTX w przypadku badania RA-BEGIN)

Odpowiedź związana z funkcjonowaniem fizycznym i wyniki dotyczące zdrowia

Leczenie produktem Olumiant 4 mg, w monoterapii lub w skojarzeniu z klasycznymi DMARDs, skutkowało istotną poprawą w funkcjonowaniu fizycznym w porównaniu ze wszystkimi produktami porównawczymi (placebo, MTX, adalimumab); ocena została dokonana za pomocą kwestionariusza HAQ-DI po 12, 24 i 52 tygodniach. Odsetek pacjentów, u których po 12 tygodniach osiągnięto klinicznie istotną poprawę (wynik HAQ-DI $\geq 0,30$), także był wyższy w grupie otrzymującej produkt leczniczy Olumiant w porównaniu z grupami otrzymującymi placebo lub MTX (Tabela 4). Poprawę można było zauważyć już po 1 tygodniu; w badaniach RA-BEGIN i RA-BEAM utrzymała się ona przez okres do 52 tygodni.

Leczenie produktem Olumiant 4 mg, w monoterapii lub w skojarzeniu z klasycznymi DMARDs, skutkowało istotną poprawą w odczuwaniu bólu w porównaniu ze wszystkimi produktami porównawczymi (placebo, MTX, adalimumab); ocena została dokonana za pomocą wizualnej skali analogowej od 0 do 100 po 12 tygodniach. Statystycznie istotne zmniejszenie odczuwanego bólu można było zauważyć już w 1 tygodniu; w badaniach RA-BEGIN i RA-BEAM utrzymało się ono przez 52 tygodnie.

W badaniach RA-BEAM i RA-BUILD terapia produktem leczniczym Olumiant 4 mg skutkowała istotnym skróceniem czasu odczuwania i zmniejszeniem nasilenia porannej sztywności stawów w

porównaniu z placebo i adalimumabem; oceny dokonano na podstawie danych zebranych za pomocą elektronicznych dzienników pacjentów, prowadzonych przez 12 tygodni.

We wszystkich badaniach u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Olumiant osiągnięto poprawę w zakresie jakości życia, ocenionej przy użyciu składowej fizycznej skali kwestionariusza oceny jakości życia SF-36 oraz zmęczenia, ocenionego przy użyciu wersji kwestionariusza funkcjonalnej oceny terapii chorób przewlekłych, odnoszącej się do zmęczenia (FACIT-F).

Olumiant 4 mg vs. 2 mg

Różnice w skuteczności między dawkami 4 mg i 2 mg były najwyraźniej zaznaczone w populacji, która w nieprawidłowy sposób odpowiadała na leczenie biologicznym DMARD (RA-BEACON), w której statystycznie istotną różnicę w składowych ACR, takich jak liczba obrzękniętych stawów, liczba tkliwych stawów oraz OB, osiągnięto między grupami otrzymującymi produkt Olumiant 4 mg i placebo po 24 tygodniach, ale nie między grupami otrzymującymi produkt Olumiant 2 mg i placebo. Ponadto, w badaniach RA-BEACON i RA-BUILD początek działania zaobserwowano szybciej, a jego intensywność była ogólnie większa w grupach otrzymujących 4 mg niż w tych, które otrzymywały 2 mg.

W długotrwałym okresie przedłużenia badania pacjentów z badań RA-BEAM, RA-BUILD i RA-BEACON, u których osiągnięto utrzymującą się niską aktywność choroby lub remisję (wynik w skali CDAI ≤ 10) po co najmniej 15 miesiącach terapii produktem leczniczym Olumiant 4 mg raz na dobę, ponownie przydzielono losowo do grup w stosunku 1:1 z zastosowaniem ślepej próby - jedna grupa w dalszym ciągu otrzymywała 4 mg raz na dobę, a druga miała zmniejszoną dawkę do 2 mg raz na dobę. U większości pacjentów niska aktywność choroby lub remisja, określone na podstawie skali CDAI, utrzymała się:

- Po 12 tygodniach: 234/251 (93%) otrzymujących w dalszym ciągu 4 mg vs. 207/251 (82%) po zmniejszeniu dawki do 2 mg ($p \leq 0,001$)
- Po 24 tygodniach: 163/191 (85%) otrzymujących w dalszym ciągu 4 mg vs. 144/189 (76%) po zmniejszeniu dawki do 2 mg ($p \leq 0,05$)
- Po 48 tygodniach: 57/73 (78%) otrzymujących w dalszym ciągu 4 mg vs. 51/86 (59%) po zmniejszeniu dawki do 2 mg ($p \leq 0,05$)

U większości pacjentów, u których aktywność choroby wzrosła po zmniejszeniu dawki, udało się odzyskać kontrolę choroby po ponownym zwiększeniu dawki do 4 mg.

Atopowe zapalenie skóry

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Olumiant w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidami o działaniu miejscowym (MKS) oceniano w trzech randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo badaniach fazy III trwających 16 tygodni (BREEZE-AD1, -AD2 oraz -AD7). W badaniach wzięło udział 1568 pacjentów z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego definiowanym w następujący sposób: wynik ogólnej oceny dokonywanej przez badacza (ang. *Investigator's Global Assessment, IGA*) wynoszący ≥ 3 punkty, wynik oceny w skali nasilenia wyprysku (*Eczema Area and Severity Index, EASI*) wynoszący ≥ 16 punktów oraz powierzchnia ciała objęta zmianami chorobowymi (ang. *body surface area, BSA*) wynosząca $\geq 10\%$. Pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do badania byli w wieku powyżej 18 lat i wcześniej stwierdzono u nich niewystarczającą odpowiedź na lek o działaniu miejscowym lub nietolerancję takiego leczenia. U pacjentów można było stosować leczenie doraźne (m.in. leki o działaniu miejscowym oraz ogólnoustrojowym); w tym czasie uznawano ich za osoby nieodpowiadające na leczenie. W czasie rozpoczęcia badania BREEZE-AD7 wszyscy pacjenci w ramach leczenia podstawowego stosowali kortykosteroidy o działaniu miejscowym; pacjentom wolno było stosować miejscowo działające inhibitory kalcyneuryny. Wszyscy pacjenci, którzy ukończyli opisane badania, mogli wziąć udział w przedłużonym długoterminowym badaniu (BREEZE AD-3) i kontynuować leczenie przez okres do 2 lat.

W randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu fazy III - BREEZE-AD4 oceniano skuteczność baricytynibu w skojarzeniu z kortykosteroidami o działaniu miejscowym przez 52 tygodnie u 463 pacjentów z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niepowodzenie, nietolerancję lub przeciwwskazanie do leczenia cyklosporyną w postaci doustnej.

Charakterystyka wyjściowa

W badaniach kontrolowanych placebo (BREEZE-AD1, -AD2, -AD7, i -AD4) charakterystyka uczestników we wszystkich grupach leczenia była następująca: odsetek kobiet 37%; rasa kaukaska 64%; rasa azjatycka 31%; rasa czarna 0,6%; średni wiek 35,6 lat. W tych badaniach u od 42% do 51% pacjentów wyjściowy wynik oceny wg IGA wynosił 4 punkty (ciężka postać atopowego zapalenia skóry), a od 54% do 79% pacjentów wcześniej stosowało leczenie ogólnoustrojowe w związku z chorobą. Wyjściowy średni wynik oceny w skali EASI wynosił od 29,6 do 33,5 punktu; wyjściowy, średni tygodniowy wynik oceny nasilenia świądu w skali NRS wynosił od 6,5 do 7,1 punktu; wyjściowy średni wskaźnik DLQI wynosił od 13,6 do 14,9 punktów i wyjściowy średni wynik w skali oceny zaburzeń lękowych i objawów depresji HADS wynosił od 10,9 do 12,1 punktu.

Odpowiedź kliniczna

Trwające 16 tygodni badania dotyczące monoterapii (BREEZE-AD1, -AD2) oraz badanie dotyczące skojarzenia z MKS (BREEZE-AD7)

U znacząco większego odsetka pacjentów, którym losowo przydzielono leczenie baricytynibem w dawce 4 mg, uzyskano odpowiedź IGA 0 lub 1 (pierwszorzędowy wynik), EASI 75 lub poprawę wyniku oceny nasilenia świądu w skali NRS o ≥ 4 punkty w porównaniu z placebo w 16 tygodniu (tabela 6). Rycina 1 przedstawia średnią procentową zmianę wyniku EASI w stosunku do wartości wyjściowej, w okresie do 16 tygodni.

U znacząco większego odsetka pacjentów, którym losowo przydzielono leczenie baricytynibem w dawce 4 mg, uzyskano redukcję nasilenia świądu ocenianą wg skali NRS określaną jako poprawa o ≥ 4 punkty (w ciągu pierwszego tygodnia leczenia w badaniach BREEZE-AD1 i AD2 oraz w ciągu drugiego tygodnia leczenia w badaniu BREEZE-AD7; $p < 0,002$) w porównaniu z placebo.

Wyniki leczenia w podgrupach (ustalone wg masy ciała, wieku, płci, rasy, stopnia nasilenia objawów choroby oraz wcześniejszego rodzaju leczenia, w tym stosowania leków immunosupresyjnych) były zbliżone do wyników uzyskanych w całej grupie uczestników badania.

Tabela 6. Skuteczność baricytynibu po 16 tygodniach (FAS^a)

| Badanie | Monoterapia | | | | | | Leczenie skojarzone z MKS | | |
|--|-------------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|---------------------------|-----------------|-----------------|
| | BREEZE- AD1 | | | BREEZE-AD2 | | | BREEZE- AD7 | | |
| Grupa badawcza | placebo | BARI 2 mg | BARI 4 mg | placebo | BARI 2 mg | BARI 4 mg | placebo + MKS | BARI 2 mg + MKS | BARI 4 mg + MKS |
| N | 249 | 123 | 125 | 244 | 123 | 123 | 109 | 109 | 111 |
| IGA: 0 lub 1, odsetek osób odpowiadających na leczenie (%) ^{b,c} | 4,8 | 11,4** | 16,8** | 4,5 | 10,6** | 13,8** | 14,7 | 23,9 | 30,6** |
| EASI 75, odsetek osób odpowiadających na leczenie (%) ^c | 8,8 | 18,7** | 24,8** | 6,1 | 17,9** | 21,1** | 22,9 | 43,1* | 47,7** |
| wynik oceny nasilenia świądu NRS, odsetek osób odpowiadających na leczenie (poprawa o ≥ 4 punkty) ^{c, d} | 7,2 | 12,0 | 21,5** | 4,7 | 15,1** | 18,7** | 20,2 | 38,1* | 44,0** |

BARI = baricytynib

* istotne statystycznie vs. placebo bez poprawki na porównania wielokrotne; ** istotne statystycznie vs. placebo z poprawką na porównania wielokrotne.

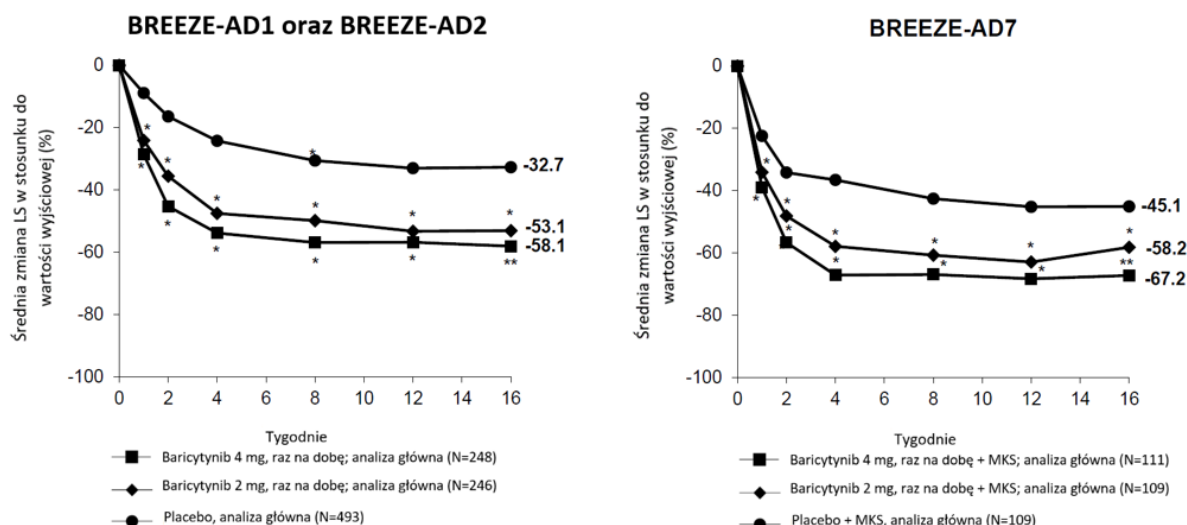
^a Grupa wszystkich pacjentów uwzględnionych w analizie (ang. *full analysis set, FAS*) obejmująca wszystkich randomizowanych pacjentów.

^b Osobę odpowiadającą na leczenie określano jako pacjenta z wynikiem oceny wg IGA wynoszącym 0 („brak zmian”) lub 1 („minimalne zmiany”) wraz ze zmniejszeniem o ≥ 2 punkty wyniku w skali oceny wg IGA (0–4 punktów).

^c Przypisanie do grupy osób nieodpowiadających na leczenie (ang. *Non-Responder Imputation, NRI*) Pacjenci, u których zastosowano leczenie doraźne lub w przypadku których, brakowało danych, zostali uznani za osoby nieodpowiadające na leczenie.

^d Wyniki przedstawione dla podgrupy pacjentów kwalifikujących się do oceny (wyjściowy wynik oceny nasilenia świądu w skali NRS wynoszący ≥ 4 punkty).

Rycina 1. Średnia procentowa zmiana wyniku EASI w stosunku do wartości wyjściowej (FAS)^a



LS = metoda najmniejszych kwadratów (*least squares*); * istotne statystycznie vs. placebo bez poprawki na porównania wielokrotne; ** istotne statystycznie vs. placebo z poprawką na porównania wielokrotne.

^a Grupa wszystkich pacjentów uwzględnionych w analizie (FAS) obejmująca wszystkich randomizowanych pacjentów. Przypisanie do grupy osób nieodpowiadających na leczenie: Pacjenci, u których zastosowano leczenie doraźne lub w przypadku których, brakowało danych, zostali uznani za osoby nieodpowiadające na leczenie. Średnie wartości LS pochodzą z analiz prowadzonych metodą pomiarów powtarzanych w modelu mieszanym (ang. *Mixed Model Repeated Measures, MMRM*).

Utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie

W celu oceny utrzymywania się odpowiedzi na leczenie 1373 pacjentów leczonych baricytynibem przez okres 16 tygodni w ramach badań BREEZE-AD1 (N=541), BREEZE-AD2 (N=540) oraz BREEZE-AD7 (N=292) zakwalifikowano do włączenia do długoterminowego badania przedłużonego o nazwie BREEZE-AD3. Dostępne są dane z maksymalnego okresu 68 tygodni łącznego leczenia w odniesieniu do uczestników badań BREEZE-AD1 i BREEZE-AD2 oraz z okresu do 32 tygodni łącznego leczenia dotyczące uczestników badania BREEZE-AD7. Obserwowano utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie u pacjentów, u których po rozpoczęciu stosowania baricytynibu stwierdzono odpowiedź (ocena IGA 0, 1 lub 2).

Jakość życia / wyniki oceniane przez pacjenta w leczeniu atopowego zapalenia skóry

W obu badaniach dotyczących monoterapii (BREEZE-AD1 i BREEZE-AD2) oraz w badaniu dotyczącym jednoczesnego stosowania MKS (BREEZE-AD7) baricytynib w dawce 4 mg w porównaniu z placebo powodował znaczącą poprawę wyników leczenia ocenianych przez pacjenta w zakresie m.in. objawów świądu, zaburzeń snu (ocenianych z użyciem skal ADSS), bólu skóry (skala oceny nasilenia bólu NRS), jakości życia (DLQI) i skali oceny zaburzeń lękowych i objawów depresji HADS, bez poprawki na porównania wielokrotne, stwierdzoną po upływie 16 tygodni (patrz tabela 7).

Tabela 7. Jakość życia / wyniki oceniane przez pacjenta w przypadku stosowania baricytynybu w monoterapii i baricytynybu w skojarzeniu z MKS po 16 tygodniach (FAS)^a

| Badanie | Monoterapia | | | | | | Leczenie skojarzone z MKS | | |
|---|--------------|---------------|----------------|--------------|----------------|----------------|---------------------------|-----------------|-----------------|
| | BREEZE-AD1 | | | BREEZE-AD2 | | | BREEZE-AD7 | | |
| Grupa badawcza | placebo | BARI 2 mg | BARI 4 mg | placebo | BARI 2 mg | BARI 4 mg | placebo + MKS | BARI 2 mg + TCS | BARI 4 mg + MKS |
| N | 249 | 123 | 125 | 244 | 123 | 123 | 109 | 109 | 111 |
| Ocena w skali ADSS, punkt 2, poprawa o ≥ 2 punkty, odsetek osób odpowiadających na leczenie % ^{c,d} | 12,8 | 11,4 | 32,7* | 8,0 | 19,6 | 24,4* | 30,6 | 61,5* | 66,7* |
| Zmiana średniego wyniku w skali oceny bólu skóry NRS, (SE) ^b | -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) |
| Zmiana średniego wyniku w skali DLQI, (SE) ^b | -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) |
| Zmiana średniego wyniku w skali HADS, (SE) ^b | -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 = Baricytynyb;

* istotne statystycznie vs. placebo bez poprawki na porównania wielokrotne; ** istotne statystycznie vs. placebo z poprawką na porównania wielokrotne.

^a Grupa wszystkich pacjentów uwzględnionych w analizie (FAS) obejmująca wszystkich randomizowanych pacjentów.

^b Przedstawione wyniki to średnia zmiana LS w stosunku do wartości wyjściowej (SE). Dane zebrane po leczeniu doraźnym lub po całkowitym zaprzestaniu stosowania badanego leku uznano za dane brakujące. Średnie wartości LS pochodzą z analiz prowadzonych metodą pomiarów powtarzanych w modelu mieszanym (ang. *Mixed Model Repeated Measures, MMRM*). LS = metoda najmniejszych kwadratów (*least squares*);

^c Ocena w skali ADSS, punkt 2: liczba przebudzeń w ciągu nocy z powodu snu.

^d Przypisanie do grupy osób nieodpowiadających na leczenie (NRI): Pacjenci, u których zastosowano leczenie doraźne lub w przypadku których, brakowało danych, zostali uznani za osoby nieodpowiadające na leczenie. Wyniki przedstawione dla podgrupy pacjentów kwalifikujących się do oceny (wyjściowy wynik oceny w skali ADSS, punkt 2 wynoszący ≥ 2).

Odpowiedź kliniczna u pacjentów, u których stwierdzono niepowodzenie, nietolerancję lub przeciwwskazanie do leczenia cyklosporyną (badanie BREEZE-AD4)

Do badania włączono ogółem 463 pacjentów, u których wcześniej stwierdzono niepowodzenie (n=173), nietolerancję (n=75) lub przeciwwskazanie (n=126) do leczenia cyklosporyną w postaci doustnej. Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu był odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź EASI 75 po 16 tygodniach. Pierwszorzędowy oraz niektóre najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe po upływie 16 tygodni zestawiono w tabeli 8.

Tabela 8: Skuteczność baricytynibu w skojarzeniu z MKS^a po 16 tygodniach w badaniu BREEZE-AD4 (FAS)^b

| Badanie | BREEZE- AD4 | | |
|--|----------------------|------------------------|------------------------|
| | Placebo ^a | BARI 2 mg ^a | BARI 4 mg ^a |
| N | 93 | 185 | 92 |
| EASI 75, odsetek osób odpowiadających na leczenie (%) ^c | 17,2 | 27,6 | 31,5** |
| IGA: 0 lub 1, odsetek osób odpowiadających na leczenie (%) ^{c,e} | 9,7 | 15,1 | 21,7* |
| Ocena nasilenia świądu w skali NRS (poprawa o ≥ 4 punkty), odsetek osób odpowiadających na leczenie (%) ^{c, f} | 8,2 | 22,9* | 38,2** |
| Średnia zmiana wskaźnika DLQI (SE) ^d | -4,95 (0,752) | -6,57 (0,494) | -7,95** (0,705) |

BARI = Baricytynib

* istotne statystycznie vs. placebo bez poprawki na porównania wielokrotne; ** istotne statystycznie vs. placebo z poprawką na porównania wielokrotne.

^a Wszyscy pacjenci jednocześnie stosowali kortykosteroidy o działaniu miejscowym; pacjentom wolno było stosować miejscowo działające inhibitory kalcyneuryny.

^b Grupa wszystkich pacjentów uwzględnionych w analizie (FAS) obejmująca wszystkich randomizowanych pacjentów.

^c Przypisanie do grupy osób nieodpowiadających na leczenie (NRI): Pacjenci, u których zastosowano leczenie doraźne lub w przypadku których odnotowano brakujące dane, zostali uznani za osoby nieodpowiadające na leczenie.

^d Dane zebrane po leczeniu doraźnym lub po całkowitym zaprzestaniu stosowania badanego leku uznano za dane brakujące. Średnie wartości LS pochodzą z analiz prowadzonych metodą pomiarów powtarzanych w modelu mieszanym (*Mixed Model Repeated Measures, MMRM*).

^e Osobę odpowiadającą na leczenie określano jako pacjenta z wynikiem oceny wg skali IGA wynoszącym 0 („brak zmian”) lub 1 („minimalne zmiany”) wraz ze zmniejszeniem o ≥ 2 punkty wyniku w skali IGA (0–4 punktów).

^f Wyniki przedstawione dla podgrupy pacjentów kwalifikujących się do oceny (wyjściowy wynik oceny nasilenia świądu w skali NRS wynoszący ≥ 4 punkty).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja ds. Leków odroczyła obowiązek przedstawiania wyników badań dla produktu leczniczego Olumiant w jednej lub więcej podgrup populacji dzieci i młodzieży chorych na przewlekłe idiopatyczne zapalenie stawów i atopowe zapalenie skóry (więcej informacji dotyczących stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po doustnym podaniu baricytynibu w zakresie dawek terapeutycznych zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie stężenia leku we krwi. Farmakokinetyka baricytynibu ma charakter liniowej zależności od czasu.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym baricytynib jest szybko wchłaniany, średni t_{max} wynosi w przybliżeniu 1 h (zakres 0,5-3,0 h), a biodostępność bezwzględna - około 79% (CV = 3,94%). Jednoczesne przyjęcie pokarmu zmniejszało stężenie leku we krwi o 14%, wartość C_{max} o 18%, a wartość t_{max} o 0,5 h. Przyjmowanie leku z pokarmem nie wywoływało klinicznie istotnego wpływu na jego stężenie we krwi.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym we wlewie średnia objętość dystrybucji wynosiła 76 l, co sugeruje, że baricytynib jest dystrybuowany do tkanek. Baricytynib wiąże się z białkami osocza w około 50%.

Metabolizm

Baricytynib jest metabolizowany przez CYP3A4, przy czym biotransformacji ulega mniej niż 10% dawki. W osoczu nie wykryto metabolitów w mierzalnych stężeniach. W klinicznych badaniach farmakologicznych wykazano, że baricytynib był wydalany w postaci niezmienionej z moczem (69%) i z kałem (15%); zidentyfikowano tylko 4 mało istotne utlenione metabolity (3 w moczu, 1 w kale), stanowiące w przybliżeniu odpowiednio 5% i 1% dawki. W warunkach *in vitro* baricytynib jest substratem dla CYP3A4, OAT3, Pgp, BCRP i MATE2-K oraz może być istotnym klinicznie inhibitorem transportera OCT1 (patrz punkt 4.5). Baricytynib nie jest inhibitorem transporterów OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 i MATE2-K w klinicznie istotnych stężeniach.

Eliminacja

Głównym mechanizmem wydalania baricytynibu jest eliminacja nerkowa poprzez przesączanie kłębuszkowe oraz aktywne wydzielanie za pomocą OAT3, Pgp, BCRP i MATE2-K. W klinicznym badaniu farmakologicznym około 75% podanej dawki było wydalane z moczem i około 20% z kałem.

Średni klirens pozorny (CL/F) u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosił 9,42 l/h (CV = 34,3%), a biologiczny okres półtrwania - 12,5 h (CV = 27,4%). C_{max} i AUC w stanie stacjonarnym są odpowiednio 1,4- oraz 2,0 razy wyższe u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów niż u zdrowych ochotników.

Średni klirens pozorny (CL/F) oraz biologiczny okres półtrwania leku u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry wynosił, odpowiednio, 11,2 l/h (CV = 33,0 %) oraz 12,9 h (CV = 36,0 %). Wartości C_{max} oraz AUC w stanie stacjonarnym są 0,8 razy wyższe u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry niż u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Zaburzenia czynności nerek

Wykazano, że stężenie baricytynibu we krwi istotnie zależy od czynności nerek. Średni stosunek AUC u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek do AUC u pacjentów z normalną czynnością nerek wynosi odpowiednio 1,41 (90% CI: 1,15-1,74) i 2,22 (90% CI: 1,81-2,73). Średni stosunek C_{max} u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek do C_{max} u pacjentów z normalną czynnością nerek wynosi odpowiednio 1,16 (90% CI: 0,92-1,45) i 1,46 (90% CI: 1,17-1,83). Zalecenia dotyczące dawkowania, patrz punkt 4.2.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaobserwowano wpływu łagodnego ani umiarkowanego zaburzenia czynności wątroby na farmakokinetykę baricytynibu. Nie badano stosowania baricytynibu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaobserwowano różnic w stężeniu leku we krwi (C_{max} i AUC) u pacjentów w wieku ≥ 65 oraz ≥ 75 lat.

Dzieci i młodzież

Nie określono jeszcze bezpieczeństwa stosowania i skuteczności oraz farmakokinetyki baricytynibu u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2).

Inne czynniki wewnętrzne

Masa ciała, płeć, rasa i pochodzenie etniczne nie miały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę baricytynibu. Średni wpływ czynników wewnętrznych na parametry farmakokinetyczne (AUC i C_{max}) mieścił się w granicach międzyosobniczej zmienności farmakokinetyki baricytynibu. Z tego względu powyższe czynniki nie muszą być uwzględniane przy doborze dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne z konwencjonalnych badań bezpieczeństwa, farmakologii, genotoksyczności i potencjału kancerogennego nie wykazały szczególnego ryzyka dla ludzi.

U myszy, szczurów i psów zaobserwowano zmniejszenie liczby limfocytów, eozynofilów i bazofilów, a także komórek limfoidalnych w narządach/tkankach układu odpornościowego. Odnotowano przypadki zakażeń oportunistycznych powiązanych z niższą w psów przy stężeniach leku we krwi 7 razy wyższych niż u ludzi. Zaobserwowano zmniejszenie liczby czerwonych krwinek u myszy, szczurów i psów przy stężeniach leku we krwi 6 do 36 razy wyższych niż u ludzi. U niektórych psów, a także u zwierząt kontrolnych zaobserwowano degenerację płytki wzrostowej mostka o stopniu zaawansowania zależnym od dawki. Obecnie nie wiadomo, czy jest to klinicznie istotne.

W badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję u szczurów i królików baricytynib ograniczał wzrost i zmniejszał masę płodu, a także wywoływał deformacje szkieletu (przy stężeniach we krwi odpowiednio 10 i 39 razy większych niż u ludzi). Nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu na płód przy stężeniach 2 razy większych niż u człowieka, ustalonych na podstawie AUC.

W łączonym badaniu płodności na samcach i samicach szczurów baricytynib zmniejszał ogólną zdolność reprodukcyjną (zmniejszał płodność i częstość zapłodnień). U samic stwierdzono zmniejszoną liczbę ciałek żółtych i miejsc zagnieżdżenia, zwiększoną częstość utraty zarodka przed zagnieżdżeniem i (lub) niepożądanych oddziaływań na przeżycie zarodków wewnątrz macicy. Ponieważ badanie histopatologiczne nie wykazało wpływu leku na spermatogenezę i nie zaobserwowano punktów końcowych dotyczących nasienia/spermy u samców, zmniejszona ogólna zdolność reprodukcyjna była prawdopodobnie skutkiem powyższych efektów u samic.

Baricytynib wykryto w mleku karmiących samic szczura. W badaniach rozwoju pre- i postnatalnego zaobserwowano zmniejszoną masę potomstwa i zmniejszony wskaźnik przeżywalności potomstwa przy stężeniu odpowiednio 4 i 21 razy większym niż u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

- celuloza mikrokrystaliczna
- kroskarmeloza sodowa

- magnezu stearynian
- mannitol

Otoczka

- żelaza tlenek czerwony (E 172)
- lecytyna (sojowa) (E 322)
- makrogol
- alkohol poliwinylowy
- talk
- tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z polichloru winylu/polietylenu/polichlorotrifluoroetylenu i aluminium w pudełkach tekturowych po 14, 28, 35, 56, 84 lub 98 tabletek powlekanych.

Perforowane blistry z polichloru winylu/aluminium/poliamidu orientowanego i aluminium podzielone na pojedyncze dawki w pudełkach tekturowych po 28 x 1 lub 84 x 1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Olumiant 2 mg tabletki powlekane

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 tabletki powlekane

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 lutego 2017

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Lilly S.A.
Avda. de la Industria 30
Alcobendas
28108 Madryt
HISZPANIA

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
 - w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem do obrotu leku Olumiant w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwym organem krajowym zawartość i format materiałów edukacyjnych, w tym środków komunikacji, metod dystrybucji oraz wszelkich innych aspektów programu.

Główne cele programu to: uświadomienie lekarzom ryzyka związanego ze stosowaniem leku oraz wskazanie określonych środków minimalizowania ryzyka, jakie należy wprowadzić przed zastosowaniem leku Olumiant i w jego trakcie.

Podmiot odpowiedzialny zapewnia, by w każdym państwie członkowskim, w którym Olumiant jest dopuszczony do obrotu, pracownicy służby zdrowia, którzy będą przepisywać Olumiant pacjentom, otrzymali materiały edukacyjne dla lekarzy zawierające:

- Charakterystykę produktu leczniczego
- Ulotkę dołączoną do opakowania, w tym Kartę ostrzeżeń dla pacjenta
- Przewodnik dla pracowników służby zdrowia, stanowiący pomoc w formułowaniu zaleceń dla pacjentów
- Dodatkowe Karty ostrzeżeń dla pacjenta

Przewodnik dla pracowników służby zdrowia zawiera następujące główne elementy:

- Olumiant powoduje zwiększenie potencjalnego ryzyka zakażeń. Pacjentom należy zalecić zwrócenie się o natychmiastową pomoc medyczną w przypadku pojawienia się przedmiotowych lub podmiotowych objawów infekcji.
- Należy zaprzestać przyjmowania leku Olumiant w przypadku wystąpienia półpaśca lub innej infekcji, która nie reaguje na standardowe leczenie, do czasu ustąpienia takiej infekcji. Pacjentów nie należy szczepić żywą, atenuowaną szczepionką krótko przed lub w czasie leczenia lekiem Olumiant.
- Przed rozpoczęciem stosowania leku Olumiant lekarze powinni zbadać pacjentów na obecność wirusowego zapalenia wątroby. Należy również wykluczyć czynną gruźlicę.
- Przyjmowanie leku Olumiant jest powiązane z hiperlipidemią; lekarze powinni monitorować parametry lipidowe pacjentów i wprowadzić odpowiednie leczenie w przypadku wykrycia hiperlipidemii.
- U pacjentów przyjmujących baricytynib zgłaszano przypadki zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Należy zachować ostrożność stosując produkt Olumiant u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Należy poinformować pacjentów, aby pilnie zwrócili się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej,
- Olumiant jest przeciwwskazany w czasie ciąży, ponieważ dane przedkliniczne wskazują na osłabienie wzrostu płodów i ich wady. Lekarze powinni zalecać kobietom w wieku rozrodczym stosowanie antykoncepcji w czasie leczenia i przez tydzień po jego zakończeniu. Jeśli rozważana jest planowana ciąża, należy przerwać przyjmowanie leku Olumiant.
- Cel i zastosowanie Karty ostrzeżeń dla pacjenta.

Karta ostrzeżeń dla pacjenta zawiera następujące główne informacje:

- Przyjmowanie leku Olumiant powoduje zwiększenie potencjalnego ryzyka zakażeń oraz reaktywacji wirusa.
- Objawy podmiotowe i przedmiotowe infekcji, w tym objawy ogólne, a w szczególności objawy podmiotowe i przedmiotowe gruźlicy i półpaśca; oraz zalecenie, by pacjenci zwracali się o natychmiastową pomoc medyczną w przypadku pojawienia się przedmiotowych lub podmiotowych objawów infekcji.
- Leku Olumiant nie należy przyjmować w czasie ciąży. Kobiety powinny poinformować lekarza w przypadku zajścia w ciążę (lub gdy planują zajść w ciążę).
- W czasie leczenia należy kontrolować stężenie cholesterolu u pacjentów.
- Olumiant może powodować powstanie zakrzepów krwi w kończynie dolnej i jej potencjalne przemieszczenie do płuc. Zamieszczono opis objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz ostrzeżenie dla pacjentów z zaleceniem niezwłocznego zwrócenia się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na powstanie zakrzepów.
- Dane kontaktowe lekarza przepisującego lek.
- Pacjent powinien mieć Kartę ostrzeżeń dla pacjenta przez cały czas przy sobie i pokazywać ją innym lekarzom, u których się leczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKA ZAWIERAJĄCE 2 MG TABLETKI POWLEKANE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olumiant 2 mg tabletki powlekane
baricytynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 2 mg baricytynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
35 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
84 tabletki powlekane
98 tabletek powlekanych
28 x 1 tabletek powlekanych
84 x 1 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Kod QR do dołączenia + www.olumiant.eu

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA

EU/1/16/1170/001 (14 tabletek powlekanych)
EU/1/16/1170/002 (28 tabletek powlekanych)
EU/1/16/1170/003 (28 x 1 tabletek powlekanych)
EU/1/16/1170/004 (35 tabletek powlekanych)
EU/1/16/1170/005 (56 tabletek powlekanych)
EU/1/16/1170/006 (84 tabletki powlekane)
EU/1/16/1170/007 (84 x 1 tabletki powlekane)
EU/1/16/1170/008 (98 tabletek powlekanych)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Olumiant 2 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY KALENDARZOWE NIEPERFOROWANE ZAWIERAJĄCE 2 MG TABLETKI POWLEKANE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olumiant 2 mg tabletki
baricytynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lilly

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn.
wt.
śr.
czw.
pt.
sob.
ndz.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY PERFOROWANE ZAWIERAJĄCE DAWKI JEDNOSTKOWE ZAWIERAJĄCE 2 MG TABLETKI POWLEKANE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olumiant 2 mg tabletki
baricytynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lilly

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKA ZAWIERAJĄCE 4 MG TABLETKI POWLEKANE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olumiant 4 mg tabletki powlekane
baricytynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 4 mg baricytynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
35 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych
84 tabletki powlekane
98 tabletek powlekanych
28 x 1 tabletek powlekanych
84 x 1 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Kod QR do dołączenia + www.olumiant.eu

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁĄŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA

EU/1/16/1170/009 (14 tabletek powlekanych)
EU/1/16/1170/010 (28 tabletek powlekanych)
EU/1/16/1170/011 (28 x 1 tabletek powlekanych)
EU/1/16/1170/012 (35 tabletek powlekanych)
EU/1/16/1170/013 (56 tabletek powlekanych)
EU/1/16/1170/014 (84 tabletki powlekane)
EU/1/16/1170/015 (84 x 1 tabletki powlekane)
EU/1/16/1170/016 (98 tabletek powlekanych)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Olumiant 4 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY KALENDARZOWE NIEPERFOROWANE ZAWIERAJĄCE 4 MG TABLETKI POWLEKANE

6. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olumiant 4 mg tabletki
baricytynib

7. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lilly

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. NUMER SERII

Lot

10. INNE

pn.
wt.
śr.
czw.
pt.
sob.
ndz.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY PERFOROWANE ZAWIERAJĄCE DAWKI JEDNOSTKOWE ZAWIERAJĄCE 4 MG TABLETKI POWLEKANE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olumiant 4 mg tabletki
baricytynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lilly

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Olumiant 2 mg tabletki powlekane Olumiant 4 mg tabletki powlekane baricytynib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Olumiant i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Olumiant
3. Jak stosować lek Olumiant
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Olumiant
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Olumiant i w jakim celu się go stosuje

Lek Olumiant zawiera substancję czynną baricytynib. Należy on do grupy leków zwanych inhibitorami kinazy JAK, pomagających zmniejszyć stan zapalny.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Olumiant jest stosowany w leczeniu osób dorosłych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, chorobą zapalną stawów, o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wcześniejsze leczenie nie było wystarczająco skuteczne lub było źle tolerowane. Lek Olumiant można stosować samodzielnie lub razem z innymi lekami, takimi jak metotreksat.

Olumiant działa poprzez zmniejszenie aktywności enzymu zwanego „kinazą JAK”, który bierze udział w powstawaniu stanu zapalnego. Dzięki zmniejszeniu aktywności tego enzymu lek Olumiant łagodzi ból, sztywność i obrzęk stawów, zmęczenie, a także spowalnia proces uszkodzenia kości i chrząstki w stawach. Działania te pomagają w wykonywaniu codziennych czynności, a przez to poprawiają jakość życia związaną z chorobą u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Atopowe zapalenie skóry

Olumiant jest stosowany w leczeniu osób dorosłych z atopowym zapaleniem skóry (znanym również pod nazwą wyprysku skórny) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Olumiant można przyjmować razem z lekami przeciw wypryskowi stosowanymi na skórę lub bez nich.

Olumiant działa poprzez zmniejszenie aktywności występującego w organizmie enzymu o nazwie „kinaza JAK”, który bierze udział w rozwoju stanu zapalnego. Dzięki zmniejszeniu aktywności tego enzymu Olumiant poprawia stan skóry i łagodzi świąd. Ponadto Olumiant zmniejsza zaburzenia snu

(spowodowane świądem) i poprawia ogólną jakość życia. Wykazano, że lek Olumiant łagodzi skórne dolegliwości bólowe, zaburzenia lękowe i objawy depresji związane z atopowym zapaleniem skóry.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Olumiant

Kiedy nie stosować leku Olumiant:

- jeśli pacjent jest uczulony na baricytynib lub którykolwiek z pozostałych składników leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub podejrzewa, że jest w ciąży.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą przed rozpoczęciem leczenia lekiem Olumiant lub w jego trakcie, jeśli:

- rozwinęło się zakażenie lub jeśli u pacjenta często rozwijają się zakażenia. Należy poinformować lekarza w przypadku wystąpienia objawów takich jak gorączka, zranienia, uczucie większego zmęczenia niż zazwyczaj lub problemy z uzębieniem, ponieważ mogą to być objawy zakażenia. Lek Olumiant może zmniejszyć zdolność organizmu do walki z zakażeniami i pogorszyć już istniejące zakażenie lub zwiększyć ryzyko rozwinięcia się kolejnego;
- pacjent choruje lub chorował na gruźlicę. Być może przed otrzymaniem leku Olumiant konieczne będzie wykonanie badania na obecność prątków gruźlicy. Należy poinformować lekarza w przypadku pojawienia się uporczywego kaszlu, gorączki, nocnych potów i zmniejszenia masy ciała w czasie przyjmowania leku Olumiant, ponieważ mogą to być objawy gruźlicy;
- pacjent chorował na półpasiec, ponieważ lek Olumiant może przyczynić się do nawrotu choroby. Należy poinformować lekarza w przypadku pojawienia się w czasie przyjmowania leku Olumiant bolesnej wysypki skórnej z pęcherzami, ponieważ mogą to być objawy półpaśca;
- pacjent choruje lub chorował na zapalenie wątroby typu B lub C;
- pacjent ma zostać zaszczepiony. W czasie stosowania leku Olumiant nie powinno się otrzymywać pewnych (żywych) szczepionek;
- pacjent choruje na nowotwór, ponieważ w takim wypadku lekarz będzie musiał stwierdzić czy można w dalszym ciągu podawać lek Olumiant;
- u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby;
- u pacjenta w przeszłości wystąpiły zakrzepy w żyłach nóg (zakrzepica żył głębokich) lub płuc (zator tętnicy płucnej). Należy poinformować lekarza w przypadku wystąpienia bolesnego obrzęku nóg, bólu w klatce piersiowej lub duszności, ponieważ mogą to być objawy zakrzepicy żył.
- pacjent miał kiedyś zapalenie uchyłków (rodzaj zapalenia jelita grubego) lub wrzody żołądka bądź jelit (patrz punkt 4).

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z poniższych ciężkich działań niepożądanych:

- ucisk w klatce piersiowej
- świszczący oddech
- silne zawroty głowy lub uczucie zamroczenia
- obrzęk ust, języka lub gardła
- pokrzywka (swędzenie lub wysypka skórna)
- silny ból brzucha, szczególnie z jednocześnie występującą gorączką, nudnościami i wymiotami.

Przed rozpoczęciem terapii lekiem Olumiant lub w czasie jej trwania konieczne mogą być badania krwi mające na celu ustalenie, czy u pacjenta nie występuje mało czerwonych krwinek (niedokrwistość), mało białych krwinek (neutropenia lub limfopenia), zwiększone stężenie tłuszczu (cholesterolu) we krwi lub wysoka aktywność enzymów wątrobowych, aby sprawdzić, czy leczenie lekiem Olumiant nie jest tego przyczyną.

Dzieci i młodzież

Leku Olumiant nie należy stosować u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat, ponieważ nie ma informacji na temat stosowania go w tej grupie wiekowej.

Lek Olumiant a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Pacjent powinien w szczególności poinformować lekarza lub farmaceutę przed zastosowaniem leku Olumiant, jeśli przyjmuje:

- probenecyd (na dnę moczanową), ponieważ lek ten może zwiększyć stężenie leku Olumiant we krwi. Jeśli pacjent przyjmuje probenecyd, zalecana dawka leku Olumiant wynosi 2 mg raz na dobę;
- wstrzykiwane leki przeciwreumatyczne;
- wstrzykiwane leki osłabiające układ immunologiczny, w tym tzw. celowane leki biologiczne (przeciwciała).
- leki stosowane w celu kontroli odpowiedzi odpornościowej organizmu, takie jak azatiopryna, takrolimus czy cyklosporyna;
- inne leki należące do grupy inhibitorów kinaz JAK, takie jak ruksolitynib.
- leki, które mogą zwiększać ryzyko zapalenia uchyłków, takie jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (zwykle stosowane w leczeniu bólu lub stanów zapalnych mięśni albo stawów) i (lub) opioidy (stosowane w leczeniu silnego bólu), i (lub) kortykosteroidy (zazwyczaj stosowane w leczeniu stanów zapalnych) (patrz punkt 4).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku.

Należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji, aby uniknąć zajścia w ciążę w czasie przyjmowania leku Olumiant i przez co najmniej tydzień po zakończeniu leczenia. Należy poinformować lekarza o zajściu w ciążę, ponieważ leku Olumiant nie należy stosować w czasie ciąży.

Pacjentka nie powinna przyjmować leku Olumiant podczas karmienia piersią, ponieważ nie wiadomo, czy lek przenika do mleka. Wspólnie z lekarzem pacjentka powinna podjąć decyzję, czy będzie kontynuowała karmienie piersią, czy przyjmowanie leku Olumiant. Należy wybrać tylko jedną z możliwości.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Olumiant nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Olumiant zawiera sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Olumiant

Terapia powinna zostać wdrożona przez lekarza mającego doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu rozpoznanej choroby. Lek ten należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Zalecana dawka leku Olumiant wynosi 4 mg raz na dobę. Lekarz może przepisać mniejszą dawkę 2 mg podawaną raz na dobę, szczególnie jeśli pacjent ma ponad 75 lat lub jeśli występuje u niego zwiększone ryzyko zakażeń. Jeśli lek będzie działał odpowiednio, lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki.

Jeśli u pacjenta występuje zaburzenie czynności nerek, zalecana dawka leku Olumiant wynosi 2 mg raz na dobę.

Atopowe zapalenie skóry

Zalecana dawka leku Olumiant wynosi 4 mg raz na dobę. Lekarz może przepisać mniejszą dawkę 2 mg podawaną raz na dobę, szczególnie jeśli pacjent ma ponad 75 lat lub jeśli występuje u niego zwiększone ryzyko zakażeń. Jeśli lek będzie działał odpowiednio, lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki.

Jeśli u pacjenta występuje zaburzenie czynności nerek, zalecana dawka leku Olumiant wynosi 2 mg raz na dobę.

Olumiant należy przyjmować doustnie. Tabletkę należy połknąć i popić wodą.

Tabletki można przyjmować niezależnie od posiłku. Aby łatwiej było pamiętać o stosowaniu leku Olumiant, zalecane jest przyjmowanie go o tej samej porze każdego dnia.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Olumiant

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Olumiant należy skontaktować się z lekarzem. Mogą wystąpić niektóre z działań niepożądanych opisanych w punkcie 4.

Pominięcie przyjęcia leku Olumiant

- Jeśli pacjent zapomni przyjąć dawkę, powinien przyjąć ją najszybciej jak to możliwe.
- Jeśli pacjent przez cały dzień nie przypomni sobie o tym, aby przyjąć lek, powinien pominąć tę dawkę i przyjąć tylko pojedynczą dawkę następnego dnia, o zwykłej porze.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Olumiant

Nie przerywać stosowania leku Olumiant do czasu, aż lekarz zaleci zakończenie terapii.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Zakażenia, takie jak półpasiec, które mogą występować u co najwyżej 1 na 10 osób:

W przypadku wystąpienia poniższych objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub zasięgnąć pomocy medycznej, ponieważ mogą to być objawy półpaśca:

- bolesna wysypka skórna z pęcherzami i towarzyszącą gorączką (występowała bardzo rzadko u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry).

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób):

- zakażenia gardła i nosa;
- zwiększone stężenie tłuszczu (cholesterolu) we krwi, wykryte za pomocą badania krwi.

Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

- opryszczka;
- zakażenia wywołujące wymioty lub biegunkę (nieżyt żołądka i jelit);
- zakażenia dróg moczowych;
- zapalenie płuc (występowało niezbyt często u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry);
- zwiększona liczba płytek krwi (komórek biorących udział w krzepnięciu krwi), wykryta za pomocą badania krwi (występowała niezbyt często u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry);
- ból głowy;
- nudności (występowały niezbyt często u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry);
- ból brzucha;

- wysoka aktywność enzymów wątrobowych, wykryta za pomocą badania krwi (występowała niezbyt często u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry);
- wysypka;
- trądzik (występował niezbyt często u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów);
- zwiększenie aktywności enzymu zwanego kinazą kreatynową, wykryte za pomocą badania krwi (występowało niezbyt często u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów).

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):

- mała liczba białych krwinek (neutrofilów), wykryta za pomocą badania krwi;
- zwiększone stężenie tłuszczu (triglicerydów) we krwi, wykryte za pomocą badania krwi;
- przyrost masy ciała;
- obrzęk twarzy;
- pokrzywka;
- zakrzepy w naczyniach krwionośnych płuc;
- zakrzepy w żyłach nóg lub miednicy, nazywane zakrzepicą żył głębokich;
- zapalenie uchyłków (bolesny stan zapalny małych kieszonek znajdujących się w wyściółce jelita).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Olumiant

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania leku.

Nie należy stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i na opakowaniu po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Olumiant

- Substancją **czynną** jest baricytynib. Każda tabletką zawiera 2 lub 4 miligramy baricytynibu.
- **Pozostałe** składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, magnezu stearynian, mannitol, żelaza tlenek czerwony (E 172), lecytyna (sojowa) (E 322), makrogol, alkohol poliwinylowy, talk i tytanu dwutlenek (E 171).

Jak wygląda lek Olumiant i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane Olumiant 2 mg to jasnoróżowe, podłużne tabletki z napisem „Lilly” z jednej strony i „2” z drugiej.

Tabletki powlekane Olumiant 4 mg to różowe, okrągłe tabletki z napisem „Lilly” z jednej strony i „4” z drugiej.

Tabletki są zaokrąglone i mają wgłębienia, które ułatwiają chwytanie ich palcami.

Leki Olumiant 2 mg i 4 mg są dostępne w blistrach kalendarzowych po 14, 28, 35, 56, 84 i 98 tabletek oraz w perforowanych blistrach podzielonych na pojedyncze dawki po 28 x 1 i 84 x 1 tabletek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandia.

Wytwórca: Lilly S.A., Avda de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madryt, Hiszpania.

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā

Tel: +371 67364000

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>

Kod QR do dołączenia + www.olumiant.eu

Tę część ulotki dla pacjenta należy odłączyć i mieć przy sobie.

| | |
|--|---|
| <p>Informacja dla pacjentów o leku OLUMIANT® (baricytynib)</p> <p>Ten dokument zawiera ważne informacje dla pacjenta przed terapią lekiem Olumiant i w czasie jej trwania.</p> <p>Należy mieć tę informację przy sobie i pokazywać ją innym pracownikom służby zdrowia zaangażowanym w opiekę medyczną i leczenie pacjenta.</p> <p>Imię i nazwisko:</p> <p>_____</p> <p>Imię i nazwisko lekarza (który przepisał lek Olumiant):</p> <p>_____</p> <p>Numer telefonu do lekarza:</p> <p>_____</p> | <p><u>Ciaża</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie stosować leku Olumiant jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży. • Należy stosować skuteczne metody antykoncepcji w czasie przyjmowania leku Olumiant (oraz przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia) • Należy natychmiast poinformować lekarza o zajściu w ciążę (lub o chęci zajścia w ciążę) <p><u>Zakażenia:</u></p> <p>Stosowanie leku Olumiant może nasilić objawy trwającego zakażenia lub zwiększyć ryzyko wystąpienia nowego zakażenia lub zwiększyć ryzyko reaktywacji wirusa. Należy natychmiast poinformować lekarza o wystąpieniu objawów zakażenia, takich jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gorączka, rany, uczucie większego zmęczenia niż zazwyczaj lub problemy z użębieniem. • Nieustępujący kaszel, nocne poty, zmniejszenie masy ciała. Mogą to być objawy gruźlicy (zakaźnej choroby płuc). • Bolesna wysypka skórna z pęcherzami. |
|--|---|

Może to być objaw zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca.

Tłuszcze we krwi:

W czasie terapii lekiem Olumiant lekarz może zlecić sprawdzenie stężenia tłuszczów we krwi, takich jak cholesterol.

Zakrzepy krwi

Olumiant może powodować schorzenie, które prowadzi do powstania zakrzepu krwi w nodze i jego przemieszczenie do płuc. Należy natychmiast powiadomić lekarza w razie wystąpienia któregokolwiek z następujących objawów:

- obrzęk lub ból nogi,
- wzrost temperatury i zaczerwienienie nogi,
- niespodziewana duszność,
- przyspieszony oddech,
- ból w klatce piersiowej.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji baricytynib, wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

Podmiot odpowiedzialny został poproszony o przeanalizowanie częstości występowania zależnych od dawki (≤ 2 mg na dobę lub ≥ 4 mg na dobę) działań niepożądanych i ciężkich działań niepożądanych w krótszych (do 16 tygodni) i dłuższych (ponad 16 tygodni) badaniach klinicznych z zastosowaniem baricytynibu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów oraz łącznie w badaniach dotyczących różnych wskazań. W przedłożonym zestawie poszerzonych analiz porównujących dawkę 2 mg z 4 mg, częstość występowania skorygowana względem ekspozycji (ang. *Exposure Adjusted Incidence Rate*, EAIR), dla każdego zdarzenia, zdefiniowanego z wykorzystaniem standardowych terminów MedDRA (ang. *Standardized MedDRA Query*, SMQ) dotyczących zaburzeń wątroby, była większa w grupie przyjmującej dawkę 4 mg (5,1) niż w grupie przyjmującej dawkę 2 mg (3,1). Na podstawie publikacji „*Friedman LS: Approach to the patient with abnormal liver biochemical and function tests. Uptodate.com* (19 sierpnia 2020 r.)” i w świetle przedłożonych danych, wg opinii komitetu PRAC, wpływ baricytynibu na aktywność AlAT i AspAT we krwi wydaje się być zależny od dawki. Komitet PRAC zalecił aktualizację punktu 4. 4 ChPL, fragment dotyczący „Zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych” w celu wskazania, że działanie to jest zależne od dawki i aktualizację punktu 4. 8 ChPL „Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych”. PRAC stwierdził, że należy odpowiednio zaktualizować druki informacyjne dla produktów zawierających baricytynib.

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji baricytynib komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) substancję czynną baricytynib pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.