

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olumiant 1 mg, tabletki powlekane  
Olumiant 2 mg, tabletki powlekane  
Olumiant 4 mg, tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Olumiant 1 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 1 mg barycetynybu.

Olumiant 2 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 2 mg barycetynybu.

Olumiant 4 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 4 mg barycetynybu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Olumiant 1 mg tabletki powlekane

Bardzo jasnoróżowe, okrągłe tabletki o średnicy 6,75 mm z wytłoczonym napisem „Lilly” z jednej strony i „1” z drugiej.

Olumiant 2 mg tabletki powlekane

Jasnoróżowe, podłużne tabletki o wymiarach 9 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. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Barycetynyb 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. Barycetynyb 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

Barycytynib jest wskazany w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów oraz u dzieci i młodzieży w wieku 2 lat i starszych wymagających leczenia ogólnego.

#### Łysienie plackowate

Barycytynib jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiej postaci łysienia plackowatego u dorosłych pacjentów (patrz punkt 5.1).

#### Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Barycytynib jest wskazany w leczeniu aktywnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie co najmniej jednym syntetycznym lub biologicznym konwencjonalnym lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (DMARDs) lub brak tolerancji takiego leku:

- Wielostawowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (postaci wielostawowej z dodatnim [RF+] lub ujemnym [RF-] wynikiem oznaczenia stężenia czynnika reumatoidalnego, postaci skąpostawowej o rozszerzającym się przebiegu);
- Zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych; oraz
- Młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów.

Barycytynib może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

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

### Dawkowanie

#### Reumatoidalne zapalenie stawów

Zalecana dawka barycytynibu wynosi 4 mg raz na dobę. Dawka 2 mg raz na dobę jest zalecana pacjentom z grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, ciężkich niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) i nowotworów złośliwych, pacjentom w wieku 65 lat i starszym oraz pacjentom z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie (patrz punkt 4.4). Dawkę 4 mg raz na dobę można rozważyć u pacjentów, u których nie osiągnięto stałej kontroli aktywności choroby za pomocą dawki 2 mg raz na dobę. 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).

#### Atopowe zapalenie skóry

##### *Dorośli*

Zalecana dawka barycytynibu wynosi 4 mg raz na dobę. Dawka 2 mg raz na dobę jest zalecana pacjentom z grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, ciężkich niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) i nowotworów złośliwych, pacjentom w wieku 65 lat i starszym oraz pacjentom z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie (patrz punkt 4.4). Dawkę 4 mg raz na dobę można rozważyć u pacjentów, u których nie osiągnięto stałej kontroli aktywności choroby za pomocą dawki 2 mg raz na dobę. 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).

Barycetynib można stosować w skojarzeniu lub bez skojarzenia z kortykosteroidami o działaniu miejscowym. Stosowanie barycetynibu 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.

#### *Dzieci i młodzież (w wieku 2 lat i starsze)*

Zalecana dawka barycetynibu wynosi 4 mg raz na dobę u pacjentów o masie ciała 30 kg lub większej. Zalecana dawka w przypadku pacjentów o masie ciała od 10 kg do mniej niż 30 kg wynosi 2 mg raz na dobę. Zmniejszenie dawki o połowę należy rozważyć u pacjentów, u których osiągnięto trwałą kontrolę aktywności choroby za pomocą zalecanej dawki i u których można obniżyć dawkę.

Barycetynib może być stosowany łącznie z kortykosteroidami o działaniu miejscowym lub bez nich. Można miejscowo stosować inhibitory kalcyneuryny, jednak należy ograniczyć ich aplikację wyłącznie do miejsc szczególnie wrażliwych, takich jak skóra twarzy, szyi i okolic wyprzeniowych oraz okolic narządów płciowych.

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

#### *Łysienie plackowate*

Zalecana dawka barycetynibu wynosi 4 mg raz na dobę. Dawka 2 mg raz na dobę jest zalecana pacjentom z grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia zylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, ciężkich niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) i nowotworów złośliwych, pacjentom w wieku 65 lat i starszym oraz pacjentom z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie (patrz punkt 4.4). Dawkę 4 mg raz na dobę można rozważyć u pacjentów, u których nie osiągnięto stałej kontroli aktywności choroby za pomocą dawki 2 mg raz na dobę. 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).

Po uzyskaniu trwałej odpowiedzi zaleca się kontynuowanie leczenia przez co najmniej kilka miesięcy, aby uniknąć nawrotu choroby. Korzyści i ryzyko związane z leczeniem należy oceniać w regularnych odstępach, zależnie od indywidualnych potrzeb pacjenta.

W przypadku pacjentów, u których po 36 tygodniach terapii nie ma korzyści terapeutycznych, należy rozważyć przerwanie leczenia.

#### *Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (od 2 do mniej niż 18 lat)*

Zalecana dawka barycetynibu wynosi 4 mg raz na dobę u pacjentów o masie ciała 30 kg lub większej. Zalecana dawka w przypadku pacjentów o masie ciała od 10 kg do mniej niż 30 kg wynosi 2 mg raz na dobę.

U pacjentów, u których po 12 tygodniach terapii stwierdzi się brak 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  $1 \times 10^9$  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).

### Zmniejszenie dawki

W przypadku pacjentów przyjmujących silnie działające inhibitory transportera anionów organicznych 3 (OAT3) takie jak probenecyd, lub u osób z klirensiem kreatyniny wynoszącym od 30 do 60 ml/min zalecaną dawkę należy zmniejszyć o połowę u dzieci i młodzieży, a zalecaną dawką dla dorosłych pacjentów jest dawka 2 mg (patrz punkt 4.5).

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Zalecana dawka wynosi 2 mg raz na dobę u dorosłych pacjentów z klirensiem kreatyniny mieszczącym się w granicach 30 do 60 ml/min. U dzieci i młodzieży z klirensiem kreatyniny między 30 a 60 ml/min zalecaną dawkę barycetynybu należy zmniejszyć o połowę. Nie zaleca się stosowania barycetynybu 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 barycetynybu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Ilość danych klinicznych dotyczących stosowania produktu u pacjentów w wieku 75 lat i starszych jest bardzo ograniczona.

#### *Dzieci i młodzież (poniżej 2 lat)*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności barycetynybu u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Dane nie są dostępne. Informacje dotyczące dawkowania u dzieci w wieku 2 lat i starszych, patrz punkt 4.2 powyżej.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności barycetynybu u dzieci w wieku poniżej 18 lat z łysieniem plackowatym. Dane nie są dostępne.

### Sposób podawania

Podanie doustne.

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

#### *Alternatywna metoda podania produktu leczniczego u dzieci*

W przypadku dzieci i młodzieży, którzy nie są w stanie połknąć całych tabletek, można rozważyć rozpuszczenie tabletek w wodzie. Do rozpuszczenia tabletki należy używać wyłącznie wody. Należy rozpuścić tylko taką liczbę tabletek, jaka jest potrzebna do podania dawki.

Jeżeli z jakiegokolwiek powodu nie zostanie podana cała zawiesina, nie należy rozpuszczać i podawać kolejnej tabletki, tylko odczekać do kolejnej zaplanowanej dawki.

Instrukcja dotycząca rozpuszczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### 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

Barycetynyb należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia u pacjentów:

- w wieku 65 lat i starszych;
- z miażdżycą układu sercowo-naczyniowego lub z innymi czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie (takimi jak palenie tytoniu lub palenie tytoniu długotrwanie w przeszłości);
- z czynnikami ryzyka nowotworu złośliwego (np. nowotwór złośliwy stwierdzony obecnie lub w wywiadzie).

#### Stosowanie inhibitorów JAK u pacjentów w wieku 65 lat i starszych

Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE), nowotworów złośliwych, ciężkich zakażeń i zgonu z jakiegokolwiek przyczyny u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, które zaobserwowano w dużym, randomizowanym badaniu z zastosowaniem tofacetynybu (inny inhibitor JAK), barycetynyb powinien być stosowany u tych pacjentów tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia.

#### Zakażenia

U pacjentów otrzymujących inne inhibitory JAK zgłaszano występowanie ciężkich zakażeń, czasami zakończonych zgonem.

Stosowanie barycetynybu 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, stosowanie barycetynybu w skojarzeniu z metotreksatem skutkowało zwiększeniem częstości występowania zakażeń w porównaniu z monoterapią barycetynybem.

Przed wdrożeniem terapii barycetynybem 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, jeśli pacjent nie odpowiada na standardowe leczenie. Nie należy wznowiać terapii do czasu ustąpienia zakażenia.

Ogólnie częstość występowania zakażeń u osób w podeszłym wieku oraz u chorych na cukrzycę jest większa, dlatego należy zachować ostrożność w przypadku leczenia osób w podeszłym wieku i pacjentów z cukrzycą. U pacjentów w wieku powyżej 65 lat barycetynyb należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia.

#### *Gruźlica*

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

### Zmiany w obrazie morfologicznym krwi

Wartości bezwzględnej liczby neutrofilów (ANC) poniżej  $1 \times 10^9$  komórek/l, bezwzględnej liczby limfocytów (ALC) poniżej  $0,5 \times 10^9$  komórek/l i stężenie hemoglobiny poniżej 8 g/dl odnotowano w badaniach klinicznych.

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 syntetycznymi klasycznymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs). Jeśli u pacjenta rozwinie się półpasiec, terapia powinna zostać czasowo wstrzymana do czasu ustąpienia choroby.

Przed rozpoczęciem leczenia barycetynimem 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 barycetynim. Nie zaleca się stosowania żywych, atenuowanych szczepionek podczas terapii barycetynimem lub tuż przed jej rozpoczęciem. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się, aby wszyscy pacjenci, a zwłaszcza dzieci i młodzież, mieli wykonane wszystkie szczepienia zgodnie z aktualnymi wytycznymi oraz obowiązującym kalendarzem szczepień.

### Lipidy

U dzieci i młodzieży oraz dorosłych pacjentów leczonych barycetynimem zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie wartości stężeń lipidów we krwi (patrz punkt 4.8). U osób dorosłych po zastosowaniu statyn stężenie cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) obniżyło się do wartości poprzedzających terapię. Zarówno u dzieci i młodzieży jak i u dorosłych pacjentów profil lipidowy powinien zostać oceniony około 12 tygodni po rozpoczęciu terapii; późniejsze postępowanie w stosunku do pacjentów powinno być zgodne z międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii.

### Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

U pacjentów przyjmujących barycetynim, zgłaszano zależne od dawki zwiększenie we krwi aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych zaobserwowano co najmniej 5- i 10-krotne przekroczenie górnej granicy normy aktywności AlAT i AspAT. W badaniach klinicznych dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów stosowanie w skojarzeniu z metotreksatem skutkowało zwiększeniem częstości narastania aktywności aminotransferaz wątrobowych w porównaniu z monoterapią barycynibem (patrz punkt 4.8).

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

### Nowotwory

Produkty lecznicze o działaniu immunomodulującym mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów, w tym chłoniaków.

U pacjentów otrzymujących inhibitory JAK, w tym barycynib, zgłaszano występowanie chłoniaka i innych nowotworów złośliwych.

W dużym, randomizowanym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną, prowadzonym z zastosowaniem tofacytynibu (inny inhibitor JAK), u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 50 lat i starszych i z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, zaobserwowano wyższy odsetek nowotworów złośliwych, zwłaszcza raka płuc, chłoniaka i nieczerniakowego raka skóry (ang. Non-melanoma skin cancer, NMSC) w przypadku stosowania tofacytynibu w porównaniu z leczeniem inhibitorami TNF.

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat, pacjentów obecnie palących tytoń lub palących tytoń długotrwale w przeszłości lub pacjentów z innymi czynnikami ryzyka chorób nowotworowych (np. nowotwór złośliwy stwierdzony obecnie lub w wywiadzie) barycynib należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia.

Zaleca się okresowe badanie skóry u wszystkich pacjentów, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju raka skóry.

### Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

W retrospektywnym obserwacyjnym badaniu barycynibu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów zaobserwowano wyższy odsetek żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w porównaniu do pacjentów leczonych inhibitorami TNF (patrz punkt 4.8).

W dużym, randomizowanym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną, prowadzonym z zastosowaniem tofacytynibu (inny inhibitor JAK), u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 50 lat lub starszych i z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, zaobserwowano wyższy, zależny od dawki, odsetek żylnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zakrzepicy żył głębokich (ZZG), oraz zatorowości płucnej w przypadku stosowania tofacytynibu w porównaniu z leczeniem inhibitorami TNF.

U pacjentów z czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego lub chorób nowotworowych (patrz także punkt 4.4 „Ciężkie niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE)” i „Nowotwory złośliwe”) barycynib należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia.

U pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, innymi niż czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego lub chorób nowotworowych, należy zachować ostrożność stosując barycynib. Czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, inne niż czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego lub chorób nowotworowych obejmują wcześniejsze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, duży zabieg chirurgiczny, unieruchomienie, stosowanie złożonych hormonalnych leków antykoncepcyjnych lub hormonalnej terapii zastępczej i dziedziczne zaburzenie krzepnięcia krwi.



Podczas leczenia pacjentów barycetynybem należy okresowo przeprowadzać ponowną ocenę pod kątem zmian ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Należy niezwłocznie ocenić pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej i przerwać stosowanie barycetynybu u pacjentów z podejrzeniem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, niezależnie od dawki lub wskazania do stosowania.

#### Ciężkie niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE)

W retrospektywnym obserwacyjnym badaniu barycetynybu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów zaobserwowano wyższy odsetek MACE w porównaniu z pacjentami leczonymi inhibitorami TNF.

W dużym, randomizowanym badaniu klinicznym z grupą kontrolną otrzymującą lek porównawczy, prowadzonym z zastosowaniem tofacytynybu (inny inhibitor JAK), u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 50 lat lub starszych i z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, zaobserwowano wyższy odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących układu sercowo-naczyniowego (MACE), zdefiniowanych jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego bez skutku śmiertelnego oraz udar mózgu bez skutku śmiertelnego, w przypadku stosowania tofacytynybu (inny inhibitor JAK) w porównaniu z leczeniem inhibitorami TNF.

Dlatego u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, pacjentów obecnie palących tytoń lub długotrwale palących tytoń w przeszłości i pacjentów z miażdżycą układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie lub innymi czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, barycetynyb należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia.

#### 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 $1 \times 10^9$ 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 i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów ilość danych dotyczących stosowania barycycynibu z produktami leczniczymi o silnym działaniu immunosupresyjnym innymi niż metotreksat (np. z azatiopryną, takrolimusem, cyklosporyną) jest ograniczona. Takie skojarzenia należy stosować ostrożnie (patrz punkt 4.5).

W przypadku atopowego zapalenia skóry i łysienia plackowatego 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 związane z podaniem barycycynibu. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych lub anafilaktycznych, należy natychmiast przerwać leczenie.

### Zapalenie uchyłków

W badaniach klinicznych oraz w praktyce po wprowadzeniu produktu do obrotu notowano przypadki zapalenia uchyłków i perforacji przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.8). Barycycynib należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z chorobą uchyłkową, a szczególnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie długotrwale produkty lecznicze 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 produkt uznaje się za „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 i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jednoczesne stosowanie barycycynibu z produktami leczniczymi o silnym działaniu immunosupresyjnym, takimi jak azatiopryna, takrolimus czy cyklosporyna, było ograniczone, dlatego nie można wykluczyć sumowania się działania immunosupresyjnego. W przypadku atopowego zapalenia skóry i łysienia plackowatego 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 barycycynibu

#### *Transportery*

W warunkach *in vitro* barycycynib 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  $AUC_{(0-\infty)}$  barycetynybu, bez zmiany  $t_{max}$  i  $C_{max}$  barycetynybu. Z tego powodu u pacjentów przyjmujących inhibitory OAT3 o dużym potencjale hamującym, takie jak probenecyd, zalecaną dawkę barycetynybu należy zmniejszyć o połowę (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 barycetynyb. Należy zachować ostrożność podczas podawania leflunomidu lub teriflunomidu w skojarzeniu z barycetynybem, ponieważ badania interakcji nie zostały przeprowadzone. Jednoczesne stosowanie inhibitorów OAT3 ibuprofenu i diklofenaku może spowodować zwiększenie ekspozycji na barycetynyb. Ze względu na to, że ich potencjał hamujący OAT3 jest mniejszy w porównaniu z probenecydem, nie należy oczekiwać klinicznie istotnych interakcji. Jednoczesne przyjmowanie barycetynybu 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 barycetynybu we krwi.

#### *Enzymy cytochromu P450*

W warunkach *in vitro* barycetynyb 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 barycetynybu podczas jednoczesnego stosowania barycetynybu i ketokonazolu (silnego inhibitora CYP3A). Jednoczesne stosowanie barycetynybu i flukonazolu (umiarkowany inhibitor CYP3A/CYP2C19/CYP2C9) lub ryfampicyny (silny induktor CYP3A) nie wykazało klinicznie istotnych zmian w stężeniu barycetynybu we krwi.

#### *Związki zmieniające pH soku żołądkowego*

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

#### Możliwy wpływ barycetynybu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

##### *Transportery*

W warunkach *in vitro* barycetynyb nie jest inhibitorem OAT1, OAT2, OAT3, transportera kationów organicznych (OCT) 2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 i MATE2-K w klinicznie istotnych stężeniach. Barycetynyb 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 barycetynyb był podawany razem z digoksyną (substrat dla Pgp) lub metotreksatem (substrat dla kilku transporterów).

##### *Enzymy cytochromu P450*

W klinicznych badaniach farmakologicznych podczas jednoczesnego podawania barycetynybu 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 barycetynybu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Barycetynyb wykazywał działanie teratogenne u szczurów i królików. Wyniki badań na zwierzętach sugerują, że barycetynyb w większych dawkach może wywierać niekorzystny wpływ na rozwój kości *in utero*.

Barycetynyb 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 barycynybem, rodzice powinni zostać poinformowani o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

### Karmienie piersią

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

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

### Płodność

Badania na zwierzętach wykazały, że barycynyb 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**

Barycynyb nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem barycynybu są zwiększenie stężenia cholesterolu LDL (26,0%), zakażenia górnych dróg oddechowych (16,9%), ból głowy (5,2%), zakażenia wirusem opryszczki (3,2%) i zakażenia dróg moczowych (2,9%). Ciężkie zapalenie płuc i ciężkie zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca występowały niezbyt często u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ). Częstości występowania zamieszczone w tabeli 2 podano na podstawie skumulowanych danych uzyskanych w badaniach klinicznych u osób dorosłych i (lub) po wprowadzeniu produktu do obrotu z zastosowania produktu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, atopowego zapalenia skóry i łysienia plackowatego, o ile nie wskazano inaczej. W przypadku zanotowania znaczących różnic pomiędzy wskazaniami opisano je w przypisach pod tabelą.

**Tabela 2. Działania niepożądane**

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

<sup>a</sup> Obejmuje zmiany wykryte w czasie badań laboratoryjnych (patrz tekst poniżej).

<sup>b</sup> Częstość występowania zakażeń wirusem ospy wietrznej i półpaśca oraz zakrzepicy żył głębokich ustalono na podstawie badań klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów.

<sup>c</sup> W badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów trądzik oraz zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej do wartości >5 x GGN występowały niezbyt często.

<sup>d</sup> W badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry nudności i zwiększenie aktywności ALT do wartości ≥3 x GGN występowały niezbyt często. W badaniach klinicznych dotyczących łysienia plackowatego ból brzucha występował niezbyt często. W badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry i łysienia plackowatego zapalenie płuc i nadpłytkowość (>600 x 10<sup>9</sup> komórek/l) występowały niezbyt często.

<sup>e</sup> W badaniach klinicznych dotyczących łysienia plackowatego często występował wzrost aktywności AspAT ≥3 x GGN.

<sup>f</sup> Częstość występowania przypadków zatoru płucnego ustalono na podstawie danych z badań klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów oraz atopowego zapalenia skóry.

<sup>g</sup> W badaniach klinicznych dotyczących łysienia plackowatego obserwowano występowanie zapalenia mieszków włosowych. Zazwyczaj umiejscowione było w okolicy skóry głowy związanej z odrastaniem włosów.

## 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 barycetynybem (9,3%) niż w przypadku monoterapii metotreksatem (6,2%) i monoterapii barycetynybem (4,4%). Na podstawie skumulowanych danych uzyskanych w badaniach klinicznych dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, atopowego zapalenia skóry i łysienia plackowatego nudności najczęściej pojawiały się w ciągu 2 pierwszych tygodni leczenia.

Przypadki bólu brzucha były zazwyczaj łagodne, przejściowe, nie wiązały się z zaburzeniami czynności przewodu pokarmowego o charakterze zakaźnym lub zapalnym, nie prowadziły do przerwania leczenia.

### *Zakażenia*

Na podstawie oceny skumulowanych danych uzyskanych w badaniach klinicznych dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, atopowego zapalenia skóry i łysienia plackowatego zakażenia w większości miały przebieg łagodny do umiarkowanego. W badaniach, w których stosowano obydwie dawki, przypadki zakażeń zgłoszono u 31,0%, 25,7% i 26,7% pacjentów odpowiednio w grupie leczonej dawką 4 mg, w grupie leczonej dawką 2 mg i w grupie otrzymującej placebo. W badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów stosowanie produktu w skojarzeniu z metotreksatem skutkowało zwiększeniem częstości występowania zakażeń w porównaniu z monoterapią barycetynybem. Zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca występowały często w przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów, bardzo rzadko w przypadku atopowego zapalenia skóry i niezbyt często w przypadku łysienia plackowatego. W badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry odnotowano mniejszą liczbę zakażeń skóry wymagających antybiotykoterapii podczas stosowania barycetynybu niż podczas stosowania placebo.

Częstość występowania ciężkich zakażeń podczas stosowania barycetynybu była podobna jak w przypadku placebo. Częstość występowania ciężkich zakażeń pozostawała stabilna podczas długotrwałej ekspozycji. Ogólna częstość występowania ciężkich zakażeń w programie badań klinicznych wynosiła 3,2 na 100 pacjento-lat w badaniach dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów, 2,1 w badaniach dotyczących atopowego zapalenia skóry i 0,8 w badaniach dotyczących łysienia plackowatego. Ciężkie zapalenie płuc i ciężkie zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca występowały niezbyt często u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

### *Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych*

W przedłużonych badaniach po 16 tygodniach zgłaszano zależne od dawki zwiększenie aktywności AlAT i AspAT we krwi. Zwiększenia średniej aktywności AlAT/AspAT były stabilne w czasie. W większości przypadków trzykrotne i większe przekroczenie górnej granicy normy aktywności aminotransferaz wątrobowych miało charakter bezobjawowy i przejściowy.

U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów skojarzenie barycetynybu z potencjalnie hepatotoksycznymi produktami leczniczymi, takimi jak metotreksat, powodowało zwiększenie częstości występowania tych podwyższonych aktywności.

### *Zwiększone stężenie lipidów*

W skumulowanych danych z badań klinicznych dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, atopowego zapalenia skóry i łysienia plackowatego stosowanie barycetynybu było związane z zależnym od dawki zwiększeniem stężenia lipidów, w tym cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i cholesterolu lipoprotein o wysokiej gęstości (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 dotyczącego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów. Średnie stężenie cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu LDL zwiększało się aż do upływu 52 tygodni u pacjentów z atopowym

zapaleniem skóry i łysieniem plackowatym. W badaniach klinicznych dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów stosowanie barycyny było związane z zależnym od dawki zwiększeniem stężenia triglicerydów. W badaniach klinicznych dotyczących leczenia atopowego zapalenia skóry i łysienia plackowatego nie stwierdzono zwiększenia stężenia triglicerydów.

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

#### *Fosfokinaza kreatynowa (CPK)*

Stosowanie barycyny było związane z zależnym od dawki zwiększeniem stężenia CPK. Średnie stężenie fosfokinazy kreatynowej zwiększyło się po 4 tygodniach, a następnie utrzymywało się na poziomie wyższym niż na początku terapii. W większości przypadków niezależnie od wskazania, zwiększenie stężenia CPK (ponad pięciokrotne przekroczenie normy) było przejściowe i nie wymagało przerwania leczenia.

W badaniach klinicznych nie odnotowano potwierdzonych przypadków rabdomiolizy.

#### *Neutropenia*

Średnia liczba neutrofilów zmniejszyła się po 4 tygodniach, a następnie utrzymywała się na stabilnym w czasie poziomie, niższym niż na początku terapii. Nie wykryto wyraźnego związku między neutropenią a występowaniem ciężkich zakażeń. Jednakże w badaniach klinicznych w odpowiedzi na zmniejszenie ANC < 1 x 10<sup>9</sup> komórek/l leczenie było przerwane.

#### *Trombocytoza*

Obserwowano zależne od dawki zwiększenie średniej liczby płytek krwi, która utrzymywała się na poziomie wyższym niż na początku terapii i była stabilna w czasie.

#### Dzieci i młodzież

##### *Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów*

Łącznie 220 pacjentów w wieku od 2 do mniej niż 18 lat otrzymało dowolną dawkę barycyny z programu badań klinicznych dotyczących młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, co odpowiada 326 pacjento-latam ekspozycji.

U dzieci leczonych barycyną w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z okresem odstawienia leczenia z podwójnie ślepą próbą dotyczącym młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (n=82) ból głowy występował bardzo często (11%), a neutropenia <1 000 komórek/mm<sup>3</sup> i zatętnienia występowały często (odpowiednio 2,4%, 1 pacjent; 1,2%, 1 pacjent).

##### *Atopowe zapalenie skóry u dzieci*

Ocena bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży opiera się na danych dotyczących bezpieczeństwa z badania III fazy BREEZE-AD-PEDS, w którym 466 pacjentów w wieku od 2 do 18 lat otrzymywało dowolną dawkę barycyny. Ogólnie rzecz biorąc, profil bezpieczeństwa u tych pacjentów był porównywalny z obserwowanym u osób dorosłych. Neutropenia (<1 x 10<sup>9</sup> komórek/l) występowała częściej (1,7%) niż u dorosłych.

#### 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 dorosłym pacjentom pojedynczych dawek do 40 mg i wielokrotnych dawek do 20 mg przez 10 dni nie zaobserwowano działań toksycznych wymagających zmniejszenia dawki. 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: leki immunosupresyjne, wybiórcze leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA37

#### Mechanizm działania

Barycynib jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem kinazy janusowej (JAK) 1 i JAK2. W testach badających siłę działania hamującego barycynibu 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. Barycynib 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 barycynibu 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, 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 obserwowano zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy, które następnie utrzymywało się na stałym poziomie przez cały okres podawania leku.

### *Kreatynina*

W badaniach klinicznych barycetynyb po dwóch tygodniach terapii indukował zwiększenie średniego stężenia kreatyniny w surowicy o 3,8  $\mu\text{mol/l}$ ; zwiększone stężenie utrzymywało się następnie na stałym poziomie. Może to wynikać z faktu hamowania wydzielania kreatyniny w kanalikach nerkowych przez barycetynyb. 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 działań niepożądanych związanych z nerkami. W przypadku łysienia plackowatego średnie stężenie kreatyniny w surowicy wzrastało do 52. tygodnia. W przypadku atopowego zapalenia skóry i łysienia plackowatego stosowanie barycetynybu wiązało się ze zmniejszeniem stężenia cystatyny C (wykorzystywanej także do szacowania prędkości filtracji kłębuszkowej) po 4 tygodniach; nie obserwowano dalszego zmniejszania się tej wartości.

### *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) barycetynyb 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 barycetynybu na odpowiedź humoralną na szczepionki inaktywowane oceniono u 106 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych barycetynybem 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% (95% CI: 58,4%, 76,2%) pacjentów. W 43,1% (95% CI: 34%, 52,8%) przypadków uzyskano zadowalającą odpowiedź immunologiczną IgG na szczepienie przeciwko tężcowi.

### Skuteczność kliniczna

#### *Reumatoidalne zapalenie stawów*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania barycetynybu, podawanego raz na dobę, zostały ocenione w czterech randomizowanych, wielośrodkowych badaniach III fazy z podwójnie ślełą próbą z udziałem dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego reumatoidalnym zapaleniem stawów, zdiagnozowanym według kryteriów ACR/EULAR z 2010 r. (Tabela 3). Do badania kwalifikowali się pacjenci, 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 7 lat.

**Tabela 3. Podsumowanie badań klinicznych**

Nazwa badania (Czas trwania)	Populacja (Liczba)	Grupy badawcze	Zebrane parametry oceny końcowej
RA-BEGIN (52 tygodnie)	Nieleczeni uprzednio MTX <sup>1</sup> (584)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Barycytynib 4 mg QD</li> <li>• Barycytynib 4 mg QD + MTX</li> <li>• MTX</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Główny punkt końcowy: ACR20 w 24. tygodniu</li> <li>• Funkcjonowanie fizyczne (HAQ-DI)</li> <li>• Progresja widoczna w obrazie radiologicznym (mTSS)</li> <li>• Niska aktywność choroby i remisja (SDAI)</li> </ul>
RA-BEAM (52 tygodnie)	Niewłaściwa odpowiedź na MTX <sup>2</sup> (1305)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Barycytynib 4 mg QD</li> <li>• Adalimumab 40 mg SC Q2W</li> <li>• Placebo</li> </ul> <p>Wszyscy pacjenci przyjmowali też MTX</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Główny punkt końcowy: ACR20 w 12. tygodniu</li> <li>• Funkcjonowanie fizyczne (HAQ-DI)</li> <li>• Progresja widoczna w obrazie radiologicznym (mTSS)</li> <li>• Niska aktywność choroby i remisja (SDAI)</li> <li>• Poranna sztywność stawów</li> </ul>
RA-BUILD (24 tygodnie)	Niewłaściwa odpowiedź na klasyczny DMARD <sup>3</sup> (684)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Barycytynib 4 mg QD</li> <li>• Barycytynib 2 mg QD</li> <li>• Placebo</li> </ul> <p>Pacjenci przyjmujący też klasyczne DMARDs<sup>5</sup>, o ile leczenie klasycznymi DMARDs było ustabilizowane na początku badania</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Główny punkt końcowy: ACR20 w 12. tygodniu</li> <li>• Funkcjonowanie fizyczne (HAQ-DI)</li> <li>• Niska aktywność choroby i remisja (SDAI)</li> <li>• Progresja widoczna w obrazie radiologicznym (mTSS)</li> <li>• Poranna sztywność stawów</li> </ul>
RA-BEACON (24 tygodnie)	Niewłaściwa odpowiedź na inhibitor TNF <sup>4</sup> (527)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Barycytynib 4 mg QD</li> <li>• Barycytynib 2 mg QD</li> <li>• Placebo</li> </ul> <p>Pacjenci przyjmujący też klasyczne DMARDs<sup>5</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Główny punkt końcowy: ACR20 w 12. tygodniu</li> <li>• Funkcjonowanie fizyczne (HAQ-DI)</li> <li>• Niska aktywność choroby i remisja (SDAI)</li> </ul>

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)

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

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

<sup>3</sup> Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli prawidłowo lub nie tolerowali leczenia  $\geq 1$  klasycznym DMARD; nieleczeni lekami biologicznymi

<sup>4</sup> Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli prawidłowo lub nie tolerowali leczenia  $\geq 1$  klasycznym DMARD, w tym przynajmniej jednym inhibitorem TNF

<sup>5</sup> Najpowszechniejsze przyjmowane jednocześnie klasyczne DMARDs obejmowały MTX, hydroksychlorochinę, leflunomid i sulfasalazyne

### Odpowiedź kliniczna

We wszystkich badaniach pacjenci poddani terapii barycytynibem w dawce 4 mg podawanej raz na dobę statystycznie wyraźniej 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, MTX lub adalimumabem leczenie barycynibem w dawce 4 mg, stosowanym w monoterapii lub w skojarzeniu z klasycznymi DMARDs, skutkowało istotną poprawą w każdym komponencie ACR, w tym w liczbie bolesnych i obrzękniętych stawów, ogólnej ocenie pacjenta i lekarza, HAQ-DI, ocenie bólu i CRP.

Nie obserwowano istotnych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie w podgrupach pacjentów otrzymujących różne typy DMARDs w skojarzeniu z barycynibem.

#### *Remisja i niska aktywność choroby*

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

Już w 4. tygodniu zaobserwowano większą liczbę pacjentów w remisji niż w przypadku grupy placebo. Liczba przypadków osiągniętej remisji i niskiej aktywności choroby utrzymała się przez przynajmniej 2 lata. Dane z długotrwałego, przedłużonego do 6 lat obserwacji, badania wskazują na utrzymujące się niskie wskaźniki aktywności/remisji choroby.

**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	BARI 4 mg	BARI 4 mg + MTX	PBO	BARI 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg
N	210	159	215	488	487	330	228	229	227	176	174	177
<b>ACR20:</b>												
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 %						
<b>ACR50:</b>												
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 %						
<b>ACR70:</b>												
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 %						
<b>DAS28-hsCRP ≤ 3,2:</b>												
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 %						
<b>SDAI ≤ 3,3:</b>												
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 %						
<b>CDAI ≤ 2,8:</b>												
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 %						
<b>Minimalna klinicznie istotna różnica w HAQ-DI (zmniejszenie punktacji w skali HAQ-DI o ≥ 0,30):</b>												
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 przegrali leczenie lub zostali poddani terapii ratunkowej, zostali uznani za nieodpowiadających na leczenie.

Wykaz skrótów: ADA = adalimumab; BARI = barycetynib; MTX = metotreksat; 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 barycetynibu 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 barycetynybem w dawce 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  $\leq 0$ ), był istotnie wyższy w grupie otrzymującej barycetynyb w dawce 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	BARI 4 mg	BARI 4 mg + MTX	PBO <sup>a</sup>	BARI 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg
<b>Zmodyfikowana skala Sharpa, średnia zmiana od rozpoczęcia badania:</b>									
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***			
<b>Odsetek pacjentów bez progresji widocznej w obrazie radiologicznym<sup>b</sup>:</b>									
Tydzień 24	68 %	76 %	81 %**	70 %	81 %***	83 %***	74 %	72 %	80 %
Tydzień 52	66 %	69 %	80 %**	70 %	79 %**	81 %**			

Wykaz skrótów: ADA = adalimumab; BARI = barycetynyb; MTX = metotreksat; PBO = placebo

<sup>a</sup> Dane z 52. tygodnia, dotyczące placebo, uzyskano metodą ekstrapolacji liniowej

<sup>b</sup> Brak progresji zdefiniowany jako zmiana wyniku mTSS  $\leq 0$ .

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

#### Odpowiedź związana z funkcjonowaniem fizycznym i wyniki dotyczące zdrowia

Leczenie barycetynybem w dawce 4 mg, w monoterapii lub w skojarzeniu z klasycznymi DMARDs, skutkowało istotną poprawą w funkcjonowaniu fizycznym (HAQ-DI) i w odczuwaniu bólu (wizualna skala analogowa od 0 do 100) w porównaniu ze wszystkimi produktami porównawczymi (placebo, MTX, adalimumab). Poprawę można było zauważyć już po 1 tygodniu; w badaniach RA-BEGIN i RA-BEAM utrzymała się ona przez okres do 52 tygodni.

W badaniach RA-BEAM i RA-BUILD terapia barycetynybem w dawce 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.

We wszystkich badaniach u pacjentów otrzymujących barycetynyb 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).

#### Barycetynyb w dawce 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 barycetynyb w dawce 4 mg i placebo po 24 tygodniach, ale nie między grupami otrzymującymi barycetynyb w dawce 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  $\leq 10$ ) po co najmniej 15 miesiącach terapii barycetynib w dawce 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: 451/498 (91%) otrzymujących w dalszym ciągu 4 mg vs. 405/498 (81%) po zmniejszeniu dawki do 2 mg ( $p \leq 0,001$ )
- Po 24 tygodniach: 434/498 (87%) otrzymujących w dalszym ciągu 4 mg vs. 372/498 (75%) po zmniejszeniu dawki do 2 mg ( $p \leq 0,001$ )
- Po 48 tygodniach: 400/498 (80%) otrzymujących w dalszym ciągu 4 mg vs. 343/498 (69%) po zmniejszeniu dawki do 2 mg ( $p \leq 0,001$ )
- Po 96 tygodniach: 347/494 (70%) otrzymujących w dalszym ciągu 4 mg vs. 297/496 (60%) po zmniejszeniu dawki do 2 mg ( $p \leq 0,001$ )

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

#### *Dorośli z atopowym zapaleniem skóry*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania barycetynibu 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  $\geq 3$  punkty, wynik oceny w skali nasilenia wyprysku (*Eczema Area and Severity Index, EASI*) wynoszący  $\geq 16$  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 produkty lecznicze 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 barycetynibu 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 barycynibem w dawce 4 mg, uzyskano odpowiedź IGA 0 lub 1 (pierwszorzędowy wynik), EASI 75 lub poprawę wyniku oceny nasilenia świądu w skali NRS o  $\geq 4$  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 barycynibem w dawce 4 mg, uzyskano redukcję nasilenia świądu ocenianą wg skali NRS określaną jako poprawa o  $\geq 4$  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 barycynibu po 16 tygodniach (FAS<sup>a</sup>)**

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 (%) <sup>b,c</sup>	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 (%) <sup>c</sup>	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 $\geq 4$ punkty) <sup>c, d</sup>	7,2	12,0	21,5**	4,7	15,1**	18,7**	20,2	38,1*	44,0**

BARI = barycynib

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

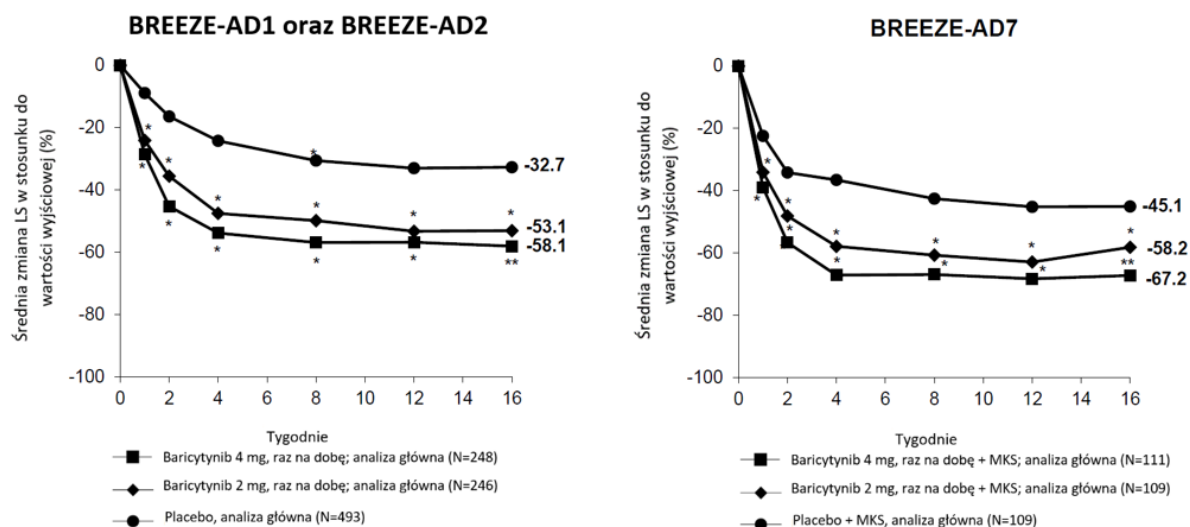
<sup>a</sup> Grupa wszystkich pacjentów uwzględnionych w analizie (ang. *full analysis set, FAS*) obejmująca wszystkich randomizowanych pacjentów.

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

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> Wyniki przedstawione dla podgrupy pacjentów kwalifikujących się do oceny (wyjściowy wynik oceny nasilenia świądu w skali NRS wynoszący  $\geq 4$  punkty).

Rycina 1. Średnia procentowa zmiana wyniku EASI w stosunku do wartości wyjściowej (FAS)<sup>a</sup>



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

<sup>a</sup> 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 barycycynibem 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 barycycynibu 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) barycycynib 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 barycynybu w monoterapii i barycynybu w skojarzeniu z MKS po 16 tygodniach (FAS)<sup>a</sup>**

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
Ocena w skali ADSS, punkt 2, poprawa o $\geq 2$ punkty, odsetek osób odpowiadających na leczenie % <sup>c,d</sup>	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) <sup>b</sup>	-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) <sup>b</sup>	-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) <sup>b</sup>	-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 = Barycynyb;

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

<sup>a</sup> Grupa wszystkich pacjentów uwzględnionych w analizie (FAS) obejmująca wszystkich randomizowanych pacjentów.

<sup>b</sup> 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*);

<sup>c</sup> Ocena w skali ADSS, punkt 2: liczba przebudzeń w ciągu nocy z powodu świądu.

<sup>d</sup> 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  $\geq 2$ ).

*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. Pierwszorzędowym 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 barycyny w skojarzeniu z MKS<sup>a</sup> po 16 tygodniach w badaniu BREEZE-AD4 (FAS)<sup>b</sup>**

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

BARI = Barycyny

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

<sup>a</sup> Wszyscy pacjenci jednocześnie stosowali kortykosteroidy o działaniu miejscowym; pacjentom wolno było stosować miejscowo działające inhibitory kalcyneuryny.

<sup>b</sup> Grupa wszystkich pacjentów uwzględnionych w analizie (FAS) obejmująca wszystkich randomizowanych pacjentów.

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> 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*).

<sup>e</sup> 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  $\geq 2$  punkty wyniku w skali IGA (0–4 punktów).

<sup>f</sup> Wyniki przedstawione dla podgrupy pacjentów kwalifikujących się do oceny (wyjściowy wynik oceny nasilenia świądu w skali NRS wynoszący  $\geq 4$  punkty).

### *Łysienie plackowate*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania barycyny podawanego raz na dobę oceniano w jednym badaniu adaptacyjnym fazy II/III (BRAVE-AA1) i jednym badaniu fazy III (BRAVE-AA2). Część badania BRAVE-AA1 stanowiąca III fazę oraz badanie III fazy BRAVE-AA2 były randomizowanymi, trwającymi 36 tygodni badaniami prowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo i fazą kontynuacyjną trwającą maksymalnie 200 tygodni. W obydwu tych badaniach III fazy pacjentów przydzielono drogą randomizacji w stosunku 2:2:3 do grupy otrzymującej placebo, do grupy leczonej barycyną w dawce 2 mg lub do grupy leczonej barycyną w dawce 4 mg. Do udziału w badaniach kwalifikowali się dorośli mężczyźni w wieku od 18 do 60 lat oraz dorosłe kobiety w wieku od 18 do 70 lat, u których aktualnie występował trwający od ponad 6 miesięcy epizod ciężkiej postaci łysienia plackowatego (obszar utraty włosów obejmujący  $\geq 50\%$  powierzchni owłosionej skóry głowy). Pacjenci, u których obecny epizod trwał ponad 8 lat, nie kwalifikowali się do badań, chyba że w okresie ostatnich 8 lat obserwowano odrastanie włosów w zmienionych chorobowo obszarach owłosionej skóry głowy). Jedynymi dozwolonymi podawanymi jednocześnie lekami stosowanymi w łysieniu plackowatym były: finasteryd (lub inne inhibitory 5-alfa reduktazy), minoksydyl przyjmowany doustnie lub aplikowany miejscowo oraz roztwór oftalmiczny bimatoprostu na porost rzęs, jeśli ich dawki były stałe w chwili przystąpienia pacjenta do badania.

W obydwu badaniach jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano odsetek osób, u których po 36 tygodniach uzyskano wartość wskaźnika nasilenia choroby SALT (ang. Severity of Alopecia Tool) wynoszącą  $\leq 20$  (co najmniej 80% powierzchni owłosionej skóry głowy pokrytej włosami). Dodatkowo w obydwu badaniach oceniano wypadanie brwi i rzęs na podstawie szacunków lekarza przy użyciu 4-punktowej skali (ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss™, ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss™).

#### Charakterystyka wyjściowa

Do części badania BRAVE-AA1 stanowiącej III fazę i badania III fazy BRAVE-AA2 włączono 1200 dorosłych pacjentów. We wszystkich grupach terapeutycznych średni wiek uczestników wynosił 37,5 roku, a 61% pacjentów stanowiły kobiety. Średni czas trwania łysienia plackowatego, licząc od daty jego wystąpienia, wynosił 12,2 roku, a średni czas trwania aktualnego epizodu łysienia wynosił 3,9 roku. Mediana wartości wskaźnika SALT w obydwu badaniach wynosiła 96 (co równa się utracie włosów na 96% powierzchni owłosionej skóry głowy), a u około 44% pacjentów stwierdzono łysienie obejmujące także inne okolice ciała (*alopecia universalis*). W obydwu badaniach u 69% pacjentów występowała w punkcie wyjścia istotna lub całkowita utrata brwi, a u 58% stwierdzono istotną lub całkowitą utratę rzęs na podstawie wyników oceny w skali ClinRO dla brwi i rzęs wynoszących 2 lub 3 punkty. U około 90% pacjentów przed włączeniem do badania stosowano co najmniej jeden lek z powodu łysienia plackowatego, a u 50% co najmniej jeden układowy lek immunosupresyjny. W czasie trwania badań tylko 4,3% pacjentów zgłosiło przyjmowanie równocześnie dopuszczonych do obrotu leków stosowanych w łysieniu plackowatym.

#### Odpowiedź kliniczna

W obydwu badaniach u istotnie większego odsetka pacjentów przydzielonych drogą randomizacji do grupy leczonej barycetynybem podawanym w dawce 4 mg raz na dobę w porównaniu z placebo uzyskano wskaźnik SALT  $\leq 20$  po 36 tygodniach, przy czym poprawę odnotowano już w 8. tygodniu w badaniu BRAVE-AA1 i w 12. tygodniu w badaniu BRAVE-AA2. Stałą skuteczność obserwowano w odniesieniu do większości drugorzędowych punktów końcowych (Tabela 9). Rycina 2 przedstawia odsetek pacjentów, u których uzyskano wskaźnik SALT  $\leq 20$  w okresie do 36 tygodni.

Efekty terapeutyczne w podgrupach (wyodrębnionych na podstawie płci, wieku, masy ciała, wartości eGFR, rasy, regionu geograficznego, nasilenia choroby, czasu trwania aktualnego epizodu łysienia plackowatego) były zgodne z wynikami uzyskanymi w całej badanej grupie pacjentów po 36 tygodniach.

**Tabela 9. Skuteczność barycetynybu w okresie do 36. tygodnia w badaniach w ujęciu zbiorczym (skumulowana populacja wyodrębniona do analizy skuteczności po 36 tygodniach<sup>a</sup>)**

	Skumulowane dane z badań BRAVE-AA1 (część badania fazy II/III stanowiąca fazę III) i BRAVE-AA2 (badanie III fazy)*		
	Placebo N=345	Barycetynyb w dawce 2 mg N=340	Barycetynyb w dawce 4 mg N=515
SALT $\leq 20$ po 36 tygodniach	4,1%	19,7%**	34,0%**
SALT $\leq 20$ po 24 tygodniach	3,2%	11,2%	27,4%**
Wynik oceny utraty brwi w skali ClinRO wynoszący 0 lub 1 po 36 tygodniach z poprawą o $\geq 2$ punkty w porównaniu z wartością wyjściową <sup>b</sup>	3,8%	15,8%	33,0%**

Wynik oceny utraty rzęs w skali ClinRO wynoszący 0 lub 1 po 36 tygodniach z poprawą o $\geq 2$ punkty w porównaniu z wartością wyjściową <sup>b</sup>	4,3%	12,0%	33,9%**
Zmiana wskaźnika Skindex-16 przystosowanego do oceny domeny emocjonalnej łysienia plackowatego, wartość średnia (SE) <sup>c</sup>	-11,33 (1,768)	-19,89 (1,788)	-23,81 (1,488)
Zmiana wskaźnika Skindex-16 przystosowanego do oceny domeny funkcjonalnej łysienia plackowatego, wartość średnia (SE) <sup>c</sup>	-9,26 (1,605)	-13,68 (1,623)	-16,93 (1,349)

ClinRO (ang. clinician-reported outcome) = wynik leczenia oceniany przez lekarza; SE (ang. standard error) = błąd standardowy.

<sup>a</sup> Skumulowana populacja wyodrębniona do analizy skuteczności po 36 tygodniach: Wszyscy pacjenci włączeni do części badania BRAVE-AA1 stanowiącej fazę III i badania BRAVE-AA2.

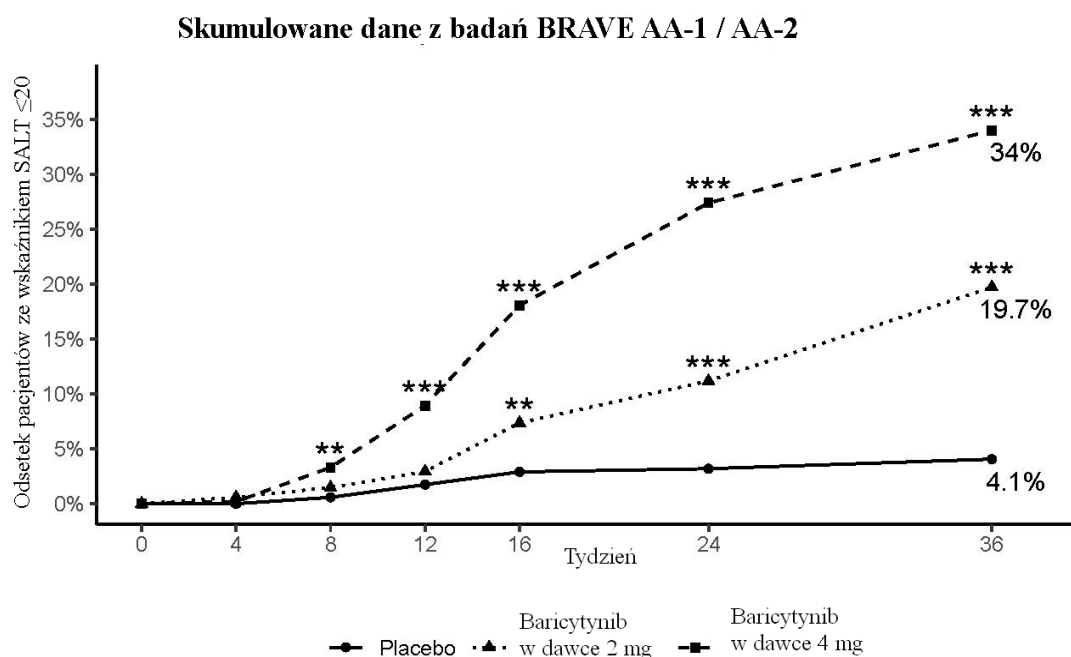
\* Wyniki zbiorczej analizy są zgodne z wynikami poszczególnych badań

\*\* Wartość istotna statystycznie z korektą uwzględniającą liczbę weryfikowanych hipotez na graficznym schemacie testowania hipotez w każdym poszczególnym badaniu.

<sup>b</sup> Pacjenci z wynikiem oceny utraty brwi w skali ClinRO wynoszącym  $\geq 2$  w punkcie wyjścia: 236 (placebo), 240 (barycytynib 2 mg), 349 (barycytynib 4 mg). Pacjenci z wynikiem oceny utraty rzęs w skali ClinRO wynoszącym  $\geq 2$  w punkcie wyjścia: 186 (placebo), 200 (barycytynib 2 mg), 307 (barycytynib 4 mg). W obydwu przypadkach użyto 4-punktowej skali odpowiedzi ClinRO, w której wartość 0 oznaczała brak utraty włosów, a wartość 3 wskazywała na brak zauważalnych brwi/rzęs.

<sup>c</sup> Liczebność prób uwzględnionych w analizie wskaźnika Skindex-16 przystosowanego do oceny łysienia plackowatego po 36 tygodniach wynosiła n = 256 (placebo), 249 (barycytynib 2 mg), 392 (barycytynib 4 mg).

## Rycina 2: Odsetek pacjentów ze wskaźnikiem SALT wynoszącym $\leq 20$ w okresie do tygodnia 36



\*\*Wartość p dla barycetynybu w porównaniu z placebo  $\leq 0,01$ ; \*\*\*Wartość p dla barycetynybu w porównaniu z placebo  $\leq 0,001$ .

### Skuteczność w okresie do 52. tygodnia

Odsetek pacjentów leczonych barycetynybem, u których uzyskano wskaźnik SALT  $\leq 20$  ciągle rosła po tygodniu 36., osiągając wartość 39,0% w przypadku pacjentów otrzymujących barycetynyb w dawce 4 mg w 52. Tygodniu. Wyniki uzyskane po 52 tygodniach w podgrupach wyodrębnionych na podstawie wyjściowego nasilenia choroby i czasu trwania aktualnego epizodu były zgodne z wynikami zaobserwowanymi po 36 tygodniach oraz z wynikami odnotowanymi w całej badanej grupie pacjentów.

### Badanie cząstkowe dotyczące zmniejszenia dawki

W badaniu BRAVE-AA2 pacjenci, którzy otrzymywali barycetynyb w dawce 4 mg raz na dobę od daty początkowej randomizacji i uzyskali wskaźnik SALT  $\leq 20$  w 52. tygodniu, zostali ponownie przydzieleni drogą randomizacji metodą podwójnie ślepej próby do grupy kontynuującej leczenie dawką 4 mg lub do grupy otrzymującej dawkę zmniejszoną do 2 mg raz na dobę. Wyniki wskazują, że odpowiedź na leczenie utrzymywała się w tygodniu 76. u 96% pacjentów leczonych nadal barycetynybem w dawce 4 mg i u 74% pacjentów, których przydzielono ponownie drogą randomizacji do grupy otrzymującej barycetynyb w dawce 2 mg.

### Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Program badań klinicznych barycetynybu w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów obejmował jedno zakończone główne badanie fazy 3 (JUVE-BASIS) i jedno trwające, długoterminowe, prowadzone metodą próby otwartej badanie przedłużone dotyczące bezpieczeństwa stosowania (JUVE-X).

JUVE-BASIS było trwającym do 44 tygodnie, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem z okresem odstawienia leczenia z podwójnie ślepa próbą (DBW) mającym na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa barycetynybu podawanego raz na dobę pacjentom w wieku od 2 lat do mniej niż 18 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie co najmniej jednym konwencjonalnym syntetycznym lub biologicznym DMARD lub brak tolerancji takiego leku. Do tej grupy zaliczono pacjentów z wielostawową postacią

młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (z dodatnim lub ujemnym wynikiem oznaczania stężenia czynnika reumatoidalnego), ze skąpostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o rozszerzającym się przebiegu, z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgniastych i z młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów wg kryteriów Międzynarodowej Ligi Towarzystw Reumatologicznych (ang. International League of Associations for Rheumatology, ILAR). Pacjenci, którzy uczestniczyli w badaniu JUVE-BASIS, kwalifikowali się do udziału w badaniu JUVE-X.

W badaniu JUVE-BASIS pacjenci otrzymywali w ramach otwartego leczenia barycetynyb raz na dobę przez około 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Pacjenci w wieku od 2 do mniej niż 9 lat otrzymywali 2 mg na dobę, a pacjenci w wieku od 9 do mniej niż 18 lat otrzymywali 4 mg na dobę, aby uzyskać ekspozycję równoważną dawce 4 mg u dorosłych. W tygodniu 12 odpowiedź na leczenie (w oparciu o kryteria PedACR30) została zweryfikowana dla każdego pacjenta. Pacjenci, którzy osiągnęli przynajmniej odpowiedź PedACR30, zostali zrandomizowani (w stosunku 1:1) do grupy placebo lub grupy otrzymującej tę samą dawkę barycetynybu w 32-tygodniowej, podwójnie zaślepionej fazie z kontrolą placebo. Pacjenci, którzy nie osiągnęli PedACR30, mieli możliwość rekrutacji do badania JUVE-X.

Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym skuteczności w badaniu JUVE-BASIS był czas do wystąpienia zaostrzenia choroby od rozpoczęcia okresu odstawienia leczenia z podwójnie ślełą próbą do zakończenia okresu odstawienia leczenia z podwójnie ślełą próbą.

#### Charakterystyka wyjściowa

Do badania JUVE-BASIS włączono łącznie 220 pacjentów. Spośród nich 163 (74,4%) pacjentów kwalifikowało się do randomizacji do okresu odstawienia leczenia z podwójnie ślełą próbą do grupy barycetynybu (n=82) lub placebo (n=81). W badaniu wzięło udział 144 pacjentów z wielostawową postacią młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, 16 pacjentów ze skąpostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o rozszerzającym się przebiegu, 50 pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgniastych i 10 pacjentów z młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów.

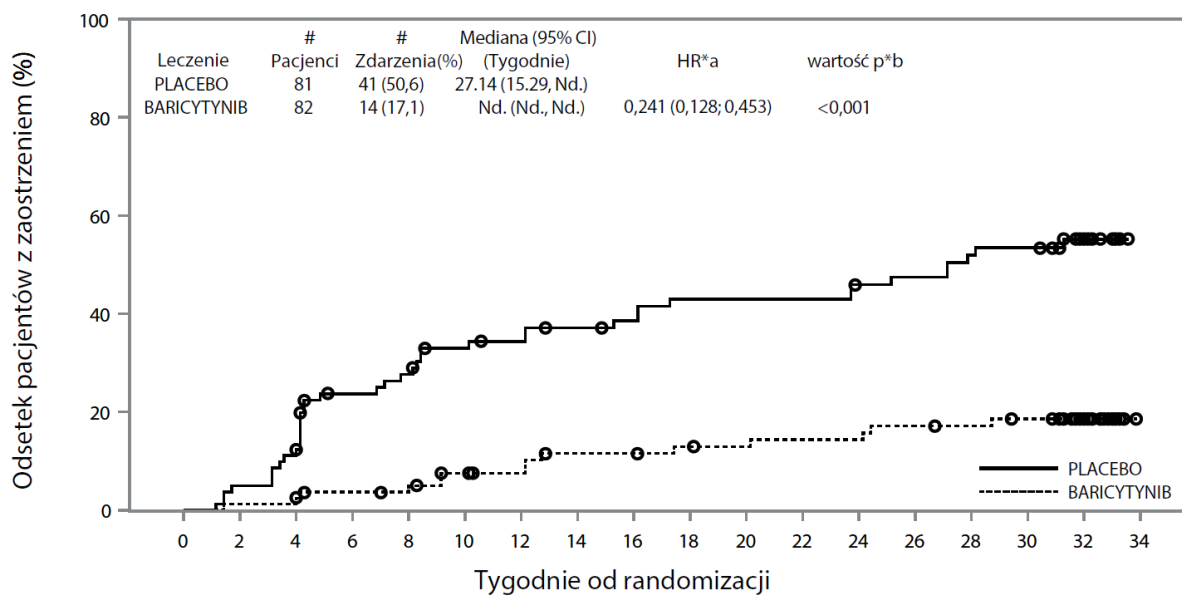
Średnia wieku w badaniu JUVE-BASIS wynosiła 13 lat (odchylenie standardowe 3,4), a 69,1% uczestników stanowiły osoby płci żeńskiej. Liczba pacjentów w poszczególnych grupach wiekowych przedstawiała się następująco: 2 do <6 lat: n=6; 6 do <9 lat: n=9; 9 do <12 lat: n=30; oraz 12 do <18 lat: n=175.

Średni czas zgłaszany przez wszystkich pacjentów w badaniu od rozpoznania młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów wynosił 4 lata. Stosowane leczenie skojarzone było podobne we wszystkich grupach leczenia w okresie odstawienia leczenia z podwójnie ślełą próbą (najczęściej stosowane ksLMPCh obejmowały metotreksat, sulfasalazynę i leflunomid). łącznie 127 (57,7%) pacjentów przyjmowało metotreksat na początku badania.

#### Odpowiedź kliniczna

W badaniu JUVE-BASIS zaobserwowano znacznie dłuższy czas do zaostrzenia choroby w grupie pacjentów leczonych barycetynybem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (ryc. 3). Ponadto wartość PedACR wynoszącą 30/50/70/90/100 przez cały okres odstawienia leczenia z podwójnie ślełą próbą osiągnięto u większej liczby pacjentów leczonych barycetynybem w porównaniu do placebo.

### Rycina 3. Czas do zaostżenia choroby w okresie odstawienia leczenia z podwójnie ślepią próbą



Liczba pacjentów z grupy ryzyka

Czas	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
PLACEBO	81 (4)	77 (6)	70 (9)	58 (3)	55 (4)	49 (1)	47 (2)	44 (1)	42 (3)	39 (0)	39 (0)	39 (2)	36 (1)	35 (3)	32 (1)	31 (1)	18 (0)	0
BARICITYNIB	82 (1)	81 (1)	79 (1)	77 (1)	75 (2)	71 (0)	69 (3)	65 (0)	65 (1)	63 (0)	62 (1)	61 (0)	61 (2)	59 (0)	58 (1)	56 (0)	38 (0)	2 (0)

CI = przedział ufności; HR = współczynnik ryzyka; Nd. = nie dotyczy.

\*a HR – stratyfikowany według kategorii młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (postać wielostawowa i skąpostawowa o rozszerzającym się przebiegu w porównaniu z zapaleniem stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgniowych i młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów).

\*b Wartość P pochodzi z testu log-rank stratyfikowanego według kategorii młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (postać wielostawowa i skąpostawowa o rozszerzającym się przebiegu w porównaniu z zapaleniem stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgniowych i młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów).

Czas do zaostżenia choroby i wyniki PedACR były ogólnie spójne dla wszystkich podtypów młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i charakterystyki podstawowej (w tym wieku, miejsca zamieszkania, masy ciała, wcześniejszego stosowania leków biologicznych, jednoczesnego stosowania metotreksatu lub kortykosteroidów) i były zgodne z wynikami dla całej badanej populacji.

#### Atopowe zapalenie skóry u dzieci

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania barycycynibu w skojarzeniu z kortykosteroidami o działaniu miejscowym (MKS) oceniano w jednym randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu fazy III trwającym 16 tygodni (BREEZE-AD-PEDS). Do badania włączono 483 pacjentów z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zdefiniowanym na podstawie wyniku ogólnej oceny dokonywanej przez badacza (ang. *Investigator's Global Assessment*, IGA) wynoszącego  $\geq 3$  punkty, wyniku oceny w skali nasilenia wyprysku (ang. *Eczema Area and Severity Index*, EASI) wynoszącego  $\geq 16$  punktów oraz pola powierzchni ciała (ang. *body surface area*, BSA) ze zmianami chorobowymi zajmującego  $\geq 10\%$ . Pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do badania byli w wieku od 2 do poniżej 18 lat, stwierdzono u nich wcześniej niewystarczającą odpowiedź na leki o działaniu miejscowym lub nietolerancję takiego leczenia i wytypowano ich do leczenia układowego. Wszystkim pacjentom przepisano stosowane jednocześnie słabe lub średnio silne kortykosteroidy o działaniu miejscowym i pacjenci mogli w trakcie badania stosować miejscowo działające inhibitory kalcyneuryny. Pacjentów przydzielano drogą randomizacji w stosunku 1:1:1 do grupy otrzymującej placebo lub do grup otrzymujących barycycynib w niskiej,

średniej lub wysokiej ocenianej dawce (co wiązało się z ekspozycją równoważną odpowiednio dawce wynoszącej 1 mg, 2 mg lub 4 mg u dorosłych pacjentów z AZS). Badanie obejmuje wciąż trwającą fazę długoterminowej kontynuacji leczenia przez okres do 4 lat.

### Charakterystyka wyjściowa

We wszystkich grupach terapeutycznych 76% pacjentów stanowiły osoby rasy białej (kaukaskiej), 15% osoby rasy azjatyckiej, a 3% osoby rasy czarnej, 50% pacjentów stanowiły osoby płci żeńskiej, a średni wiek wynosił 12 lat, przy czym 72% uczestników było w wieku co najmniej 10 lat, a 28% w wieku poniżej 10 lat. Pacjenci w wieku 6 lat i młodszy stanowili 14% całej grupy pacjentów (6 lat [N=28], 5 lat [N=11], 4 lata [N=16], 3 lata [N=8], 2 lata [N=5]). W tym badaniu u 38% pacjentów wyjściowy wynik oceny wg IGA wynosił 4 punkty (ciężka postać atopowego zapalenia skóry), a 42% pacjentów stosowało wcześniej leczenie układowe z powodu atopowego zapalenia skóry. Wyjściowy wynik oceny w skali EASI75 wahał się od 12,2 do 70,8 punktu, a wyjściowy tygodniowa uśredniony wynik oceny nasilenia świądu w skali liczbowej (NRS) u pacjentów w wieku co najmniej 10 lat wynosił 5,5 punktu (SD = 2,6).

### Odpowiedź kliniczna

U statystycznie istotnie większego odsetka pacjentów, którym przydzielono drogą randomizacji leczenie barycynibem w dawce równoważnej 4 mg, po 16 tygodniach uzyskano odpowiedź IGA wynoszącą 0 lub 1 (pierwszorzędowy punkt końcowy), odpowiedź EASI75 lub poprawę wyniku oceny nasilenia świądu w skali NRS o  $\geq 4$  punkty w porównaniu z placebo (tabela 10). Rycina 4 przedstawia przebieg procesu osiągania wyniku IGA 0 lub 1 w czasie.

Efekty terapeutyczne w podgrupach (wyodrębnionych wg masy ciała, wieku, płci, przynależności rasowej, nasilenia objawów choroby oraz stosowanego wcześniej leczenia, w tym stosowania leków immunosupresyjnych) były zgodne z wynikami uzyskanymi w całej grupie uczestników badania.

**Tabela 10. Skuteczność barycynibu u dzieci i młodzieży w tygodniu 16<sup>a</sup>**

Badanie	BREEZE-AD-PEDS	
	PBO	BARY w dawce równoważnej 4 mg
N	122	120
Wynik oceny wg IGA 0 lub 1, odsetek (%) osób odpowiadających na leczenie <sup>b,c</sup>	16,4	41,7**
Odpowiedź EASI75, odsetek (%) osób odpowiadających na leczenie <sup>c</sup>	32,0	52,5**
Ocena nasilenia świądu w skali NRS (poprawa o $\geq 4$ punkty), odsetek (%) osób odpowiadających na leczenie <sup>c,d</sup>	16,4	35,5**

BARY = barycynib; PBO = placebo.

\*\* Wartość istotna statystycznie w porównaniu z placebo z korektą uwzględniającą liczbę porównań.

<sup>a</sup> Grupa pacjentów wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT) (wszyscy pacjenci poddani randomizacji)

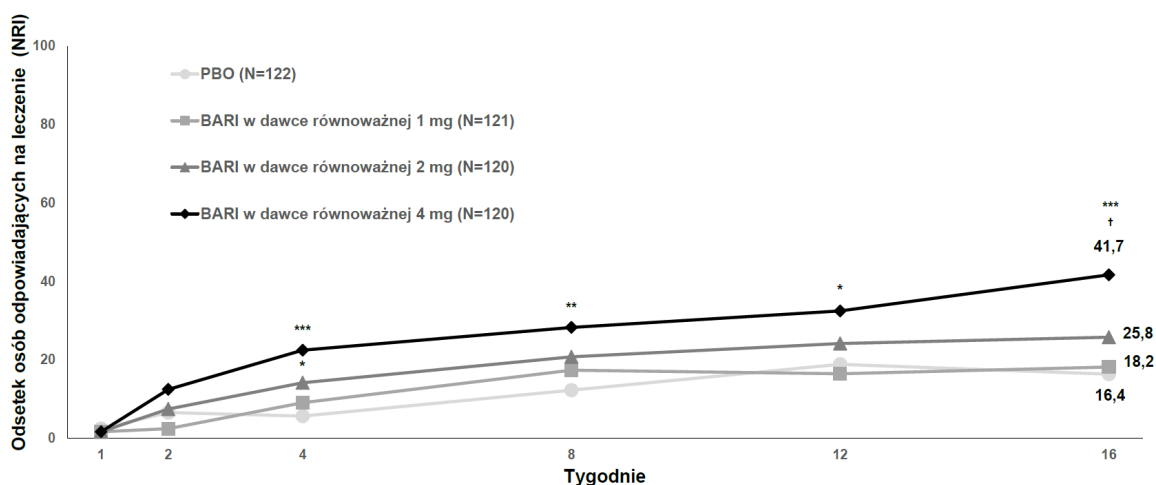
<sup>b</sup> Osobę odpowiadającą na leczenie określano jako pacjenta z wynikiem oceny wg IGA wynoszącym 0 („brak zmian”) lub 1 („minimalne zmiany”) i zmniejszeniem o  $\geq 2$  punkty wyniku oceny w skali IGA od 0 do 4 punktów.

<sup>c</sup> Przypisanie do grupy osób nieodpowiadających na leczenie: Pacjenci, u których zastosowano leczenie doraźne lub dla których brakowało danych, zostali uznani za osoby nieodpowiadające na leczenie.



<sup>d</sup> Wyniki przedstawione dla podgrupy pacjentów kwalifikujących się do oceny (pacjenci w wieku  $\geq 10$  lat z wyjściowym wynikiem oceny nasilenia świądu w skali NRS wynoszącym  $\geq 4$  punkty, BARY w dawce równoważnej 4 mg, N=62; placebo, N = 55).

**Rycina 4. Wynik IGA 0 lub 1 z poprawą o  $\geq 2$  punkty u dzieci i młodzieży do tygodnia 16. terapii**



BARY = barycetynyb; NRI (non-responder imputation) = przypisanie do grupy osób nieodpowiadających na leczenie; PBO=placebo\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  w porównaniu z PBO (nominalna wartość p; analiza regresji logistycznej); † Wartość istotna statystycznie z korektą uwzględniającą liczbę porównań

U znacząco większego odsetka pacjentów, którym drogą randomizacji przydzielono leczenie barycetynybem w dawce równoważnej 4 mg, uzyskano poprawę o  $\geq 4$  punkty wyniku oceny nasilenia świądu w skali NRS w porównaniu z placebo już w tygodniu 4 (z korektą uwzględniającą liczbę porównań).

Ograniczona została konieczność jednoczesnego stosowania MKS, o czym świadczy mediana zmniejszenia ilości użytych MKS w gramach w przypadku przyjmowania barycetynybu w dawce równoważnej 4 mg w porównaniu z placebo w okresie 16 tygodni oraz większa mediana liczby dni bez stosowania MKS w przypadku przyjmowania barycetynybu w dawce równoważnej 4 mg (25 dni) w porównaniu z placebo (11 dni) w okresie 16 tygodni.

### Dzieci i młodzież

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

Skuteczność barycetynybu w dawce do 12 mg/dobę oceniano u 71 pacjentów z przewlekłą atypową dermatozą neutrofilową z lipodystrofią i podwyższoną temperaturą (CANDLE, n=10), objawami chorobowymi związanymi z CANDLE (CANDLE RC, n=9), powiązaną ze stymulatorem genu interferonu waskulopatią z początkiem w okresie niemowlęcym (SAVI, n=8), młodzieńczym zapaleniem skórno-mięśniowym (JDM, n=5) i zespołem Aicardiiego-Goutièresa (AGS, n=39). Całkowita liczba pacjento-lat ekspozycji (PYE) wyniosła 251. Ze względu na braki metodologiczne nie można było wyciągnąć jednoznacznych wniosków na temat skuteczności stosowania barycetynybu u tych pacjentów. Chociaż wzorce bezpieczeństwa wykazywały podobieństwa do wzorców bezpieczeństwa we wskazaniach u osób dorosłych, częstość występowania działań niepożądanych była na ogół wyższa. Zaobserwowano trzy zgony w populacji AGS; nie jest jasne czy te zgony były związane z leczeniem barycetynybem.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym barycetynyb 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 barycetynyb jest dystrybuowany do tkanek. Barycetynyb wiąże się z białkami osocza w około 50%.

### Metabolizm

Barycetynyb 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 barycetynyb 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* barycetynyb jest substratem dla CYP3A4, OAT3, Pgp, BCRP i MATE2-K oraz może być istotnym klinicznie inhibitorem transportera OCT1 (patrz punkt 4.5). Barycetynyb nie jest inhibitorem transporterów OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 i MATE2-K w klinicznie istotnych stężeniach.

### Eliminacja

Głównym mechanizmem wydalania barycetynybu 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.

Średni klirens pozorny (CL/F) oraz biologiczny okres półtrwania leku u pacjentów z łysieniem plackowatym wynosił, odpowiednio, 11,0 l/h (CV = 36,0%) oraz 15,8 h (CV = 35,0%). Wartości  $C_{max}$  oraz AUC w stanie stacjonarnym są 0,9 razy wyższe u pacjentów z łysieniem plackowatym niż u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

### Zaburzenia czynności nerek

Wykazano, że stężenie barycetynybu 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 barycetynybu. Nie badano stosowania barycetynybu 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  $\geq 65$  oraz  $\geq 75$  lat.

### Dzieci i młodzież

barycetynyb *Farmakokinetyka u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów*  
Okres półtrwania u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do mniej niż 18 lat wynosił od 8 do 9 godzin.

Ekspozycja u dzieci i młodzieży o masie ciała  $< 30$  kg i  $\geq 30$  kg: u pacjentów o masie ciała  $< 30$  kg ze średnią wiekiem 8,1 roku (zakres 2,0-16,0 lat) średnia wartość i CV% AUC i  $C_{max}$  wynosiły odpowiednio 381 h\*ng/ml (76%) i 62,1 ng/ml (39%). U pacjentów o masie ciała  $\geq 30$  kg ze średnią wiekiem 14,1 roku (zakres 9,0-17,0 lat) średnia wartość i CV% AUC i  $C_{max}$  wynosiły odpowiednio 438 h\*ng/ml (68%) i 60,7 ng/ml (30%).

Ekspozycja u dzieci i młodzieży o masie ciała od 10 do  $< 20$  kg i od 20 do  $< 30$  kg: U pacjentów o masie ciała od 10 do  $< 20$  kg ze średnią wiekiem 5,1 roku (zakres 2,0-8,0 lat) średnia wartość i CV% AUC i  $C_{max}$  wynosiły odpowiednio 458 h\*ng/ml (81%) i 77,6 ng/ml (38%). U pacjentów o masie ciała od 20 do  $< 30$  kg ze średnią wiekiem 10,3 roku (zakres 6,0-16,0 lat) średnia wartość i CV% AUC i  $C_{max}$  wynosiły odpowiednio 327 h\*ng/ml (66%) i 51,2 ng/ml (22%).

### *Farmakokinetyka u dzieci i młodzieży z atopowym zapaleniem skóry*

Średni okres półtrwania u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do mniej niż 18 lat wynosił od 13 do 18 godzin.

Ekspozycja u dzieci i młodzieży o masie ciała  $< 30$  kg i  $\geq 30$  kg: W grupie pacjentów o masie ciała  $< 30$  kg ze średnią wiekiem 6,4 roku (przedział 2,0-11,1 lat) średnia wartość oraz CV% dla AUC i  $C_{max}$  wynosiły odpowiednio 404 h\*ng/ml (78%) oraz 60,4 ng/ml (28%). W grupie pacjentów o masie ciała  $\geq 30$  kg ze średnią wiekiem 13,5 roku (przedział 6,2-17,9 lat) średnia wartość i oraz CV% dla AUC i  $C_{max}$  wynosiły odpowiednio 529 h\*ng/ml (102%) oraz 57,0 ng/ml (42%).

Ekspozycja u dzieci i młodzieży o masie ciała od 10 do  $< 20$  kg i od 20 do  $< 30$  kg: W grupie pacjentów o masie ciała od 10 do  $< 20$  kg ze średnią wiekiem 4,8 roku (przedział 2,0-6,9 lat) średnia wartość oraz CV% dla AUC i  $C_{max}$  wynosiły odpowiednio 467 h\*ng/ml (80%) oraz 73,4 ng/ml (21%). W grupie pacjentów o masie ciała od 20 do  $< 30$  kg ze średnią wiekiem 7,5 roku (przedział 4,8-11,1 lat) średnia wartość oraz CV% dla AUC i  $C_{max}$  wynosiły odpowiednio 363 h\*ng/ml (72%) oraz 52,0 ng/ml (21%).

### Inne czynniki wewnętrzne

Masa ciała, wiek, płeć, rasa i pochodzenie etniczne nie miały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę barycetynybu u dorosłych pacjentów. Średni wpływ czynników wewnętrznych na parametry farmakokinetyczne (AUC i  $C_{max}$ ) mieścił się w granicach międzyosobniczej zmienności farmakokinetyki barycetynybu. 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, eozynofików i bazofilów, a także komórek limfoidalnych w narządach/tkankach układu odpornościowego. Odnotowano przypadki zakażeń oportunistycznych powiązanych z nużycą u 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 barycetynyb 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 barycetynyb 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.

Barycetynyb 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

#### Olumiant 1 mg, tabletki powlekane

Blistry z polichlorku winylu/polietylenu/polichlorotrifluoroetylenu i aluminium w pudełkach tekturowych po 14 lub 28 tabletek powlekanych.

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

#### Olumiant 2 mg i 4 mg, tabletki powlekane

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

Perforowane blistry z polichlorku 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 i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

W przypadku dzieci i młodzieży, którzy nie są w stanie połknąć całych tabletek, można rozważyć rozpuszczenie tabletek w wodzie. Do rozpuszczenia tabletki należy używać wyłącznie wody. Należy rozpuścić tylko taką liczbę tabletek, jaka jest potrzebna do podania dawki.

- Umieścić całą tabletkę w pojemniku zawierającym 5-10 ml wody o temperaturze pokojowej i delikatnie poruszać pojemnikiem w celu rozpuszczenia tabletki. Rozpuszczenie tabletki do uzyskania mętnej, białoróżowej zawiesiny może potrwać do 10 minut. Może wystąpić zjawisko osiadania.
- Po rozpuszczeniu tabletki należy ponownie delikatnie poruszać pojemnikiem i natychmiast podać całą zawiesinę.
- Przepłukać pojemnik 5-10 ml wody o temperaturze pokojowej i natychmiast podać całą zawartość.

Tabletka rozpuszczona w wodzie zachowuje stabilność przez okres do 4 godzin w temperaturze pokojowej.

Jeżeli z jakiegokolwiek powodu nie zostanie podana cała zawiesina, nie należy rozpuszczać i podawać kolejnej tabletki, tylko odczekać do kolejnej zaplanowanej dawki.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Olumiant 1 mg tabletki powlekane

EU/1/16/1170/017

EU/1/16/1170/018

EU/1/16/1170/019

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 listopada 2021

**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**

### **1. 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.

### **2. Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem do obrotu barycetynybu 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 barycetynybu i w jego trakcie.



Podmiot odpowiedzialny zapewnia, by w każdym państwie członkowskim, w którym barycynyb jest dopuszczony do obrotu, pracownicy służby zdrowia, którzy będą przepisywać barycynyb 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:

- Wskazania i informacje dotyczące dawkowania w celu podkreślenia, u kogo należy stosować barycynyb.
- Barycynyb powoduje zwiększenie potencjalnego ryzyka zakażeń. Pacjentom należy zalecić zwrócenie się o natychmiastową pomoc medyczną w przypadku pojawienia się przedmiotowych lub podmiotowych objawów infekcji. Ogólnie częstość występowania zakażeń u osób w podeszłym wieku oraz u chorych na cukrzycę jest większa, dlatego należy zachować ostrożność w przypadku leczenia osób w podeszłym wieku i pacjentów z cukrzycą. U pacjentów w wieku powyżej 65 lat barycynyb należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia.
- Należy zaprzestać przyjmowania barycynybu 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 barycynybem.
- Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się, aby wszyscy pacjenci, zwłaszcza dzieci i młodzież, zostali poddani szczepieniom zgodnie z lokalnymi obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi szczepień.
- Przed rozpoczęciem stosowania barycynybu lekarze powinni zbadać pacjentów na obecność wirusowego zapalenia wątroby. Należy również wykluczyć czynną gruźlicę.
- Przyjmowanie barycynybu jest powiązane z hiperlipidemią; lekarze powinni monitorować parametry lipidowe pacjentów i wprowadzić odpowiednie leczenie w przypadku wykrycia hiperlipidemii.
- Barycynyb zwiększa ryzyko zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Należy zachować ostrożność stosując barycynyb u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej innymi niż czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego lub chorób nowotworowych. Należy poinformować pacjentów, aby pilnie zwrócili się po pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej.
- Ryzyko wystąpienia MACE jest potencjalnie zwiększone u pacjentów z pewnymi czynnikami ryzyka stosujących w leczeniu inhibitory JAK, w tym barycynyb. U pacjentów w wieku 65 lat i starszych, pacjentów obecnie palących tytoń lub palących tytoń długotrwale w przeszłości i u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, barycynyb należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia.
- U pacjentów otrzymujących inhibitory JAK, w tym barycynyb, zgłaszano występowanie chłoniaka i innych nowotworów złośliwych. U pacjentów w wieku powyżej 65 lat, pacjentów obecnie palących tytoń lub palących tytoń długotrwale w przeszłości lub pacjentów z innymi czynnikami ryzyka nowotworów złośliwych (np. nowotwór złośliwy stwierdzony obecnie lub w wywiadzie) barycynyb należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia.
- Barycynyb 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 barycynybu.
- Cel i zastosowanie Karty ostrzeżeń dla pacjenta.

**Karta ostrzeżeń dla pacjenta** zawiera następujące główne informacje:

- Przyjmowanie barycynyb powoduje zwiększenie potencjalnego ryzyka zakażeń oraz reaktywacji wirusa, które mogą stać się ciężkie, jeżeli nie będą leczone.
- 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.
- Pacjenci powinni niezwłocznie zgłosić się do lekarza w przypadku wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu.
- Barycynyb nie należy przyjmować w czasie ciąży. Kobiety powinny poinformować lekarza w przypadku zajścia w ciążę (lub gdy planują zajść w ciążę).
- Barycynyb 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.
- Barycynyb może spowodować rozwój nieczerniakowego raka skóry i pacjenci powinni skonsultować się z lekarzem w razie pojawienia się nowych zmian skórnych w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu, albo w przypadku zmiany wyglądu istniejących zmian.
- 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 1 MG TABLETKI POWLEKANE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Olumiant 1 mg tabletki powlekane  
barycetynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 1 mg barycetynibu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 tabletek powlekanych  
28 tabletek powlekanych  
28 x 1 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

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

Kod QR do dołączenia + [www.olumiant.eu](http://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/1/16/1170/017 (14 tabletek powlekanych)

EU/1/16/1170/018 (28 tabletek powlekanych)

EU/1/16/1170/019 (28 x 1 tabletek powlekanych)

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Olumiant 1 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 ZAWIERAJĄCE 1 MG TABLETKI POWLEKANE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Olumiant 1 mg tabletki  
barycynib

**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 1 MG TABLETKI POWLEKANE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Olumiant 1 mg tabletki  
barycynib

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Lilly

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**



**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**  
**PUDEŁKA ZAWIERAJĄCE 2 MG TABLETKI POWLEKANE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Olumiant 2 mg tabletki powlekane  
barycetynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 2 mg barycetynibu.

**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](http://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 ZAWIERAJĄCE 2 MG TABLETKI POWLEKANE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Olumiant 2 mg tabletki  
barycynib

**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  
barycynib

**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  
barycetynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 4 mg barycetynibu.

**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](http://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/1/16/1170/009 (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 ZAWIERAJĄCE 4 MG TABLETKI POWLEKANE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Olumiant 4 mg tabletki  
barycynib

**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 4 MG TABLETKI POWLEKANE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Olumiant 4 mg tabletki  
barycynib

**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 1 mg tabletki powlekane**  
**Olumiant 2 mg tabletki powlekane**  
**Olumiant 4 mg tabletki powlekane**  
barycetynyb

**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 barycetynyb. 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 dzieci w wieku od 2 lat, młodzieży i osób dorosłych z atopowym zapaleniem skóry (znanym również pod nazwą wyprysku skórniego) 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.

### **Łysienie plackowate**

Olumiant stosowany jest w leczeniu osób dorosłych z ciężką postacią łysienia plackowatego, czyli chorobą autoimmunologiczną charakteryzującą się zapalnym, niebliznowaciejącym łysieniem owłosionej skóry głowy, twarzy, a czasami innych obszarów ciała, które może mieć charakter nawracający i postępujący.

Olumiant działa poprzez zmniejszenie aktywności występującego w organizmie enzymu o nazwie „kinaza Janusowa”, który bierze udział w rozwoju stanu zapalnego. Zmniejszając aktywność tego enzymu Olumiant ułatwia odrost włosów na zmienionej chorobowo owłosionej skórze głowy, twarzy i innych obszarów ciała.

### **Postać wielostawowa młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgniętych i młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów**

Lek Olumiant jest stosowany w leczeniu postaci wielostawowej czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów – choroby zapalnej stawów – u dzieci w wieku 2 lat i starszych.

Lek Olumiant stosuje się również w leczeniu czynnego zapalenia stawów związanego z zapaleniem przyczepów ścięgniętych – choroby zapalnej stawów i miejsc, w których ścięgna łączą się z kością – u dzieci w wieku 2 lat i starszych.

Lek Olumiant jest również stosowany w leczeniu aktywnego młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów – choroby zapalnej stawów, której często towarzyszy łuszczyca – u dzieci w wieku 2 lat i starszych.

Lek Olumiant można stosować samodzielnie lub w skojarzeniu z metotreksatem.

## **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Olumiant**

### **Kiedy nie stosować leku Olumiant**

- jeśli pacjent jest uczulony na barycystynib 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:

- pacjent jest w wieku powyżej 65 lat. U pacjentów w wieku 65 lat i starszych ryzyko zakażeń, zaburzeń serca z zawałem serca włącznie i niektórych rodzajów nowotworów może być zwiększone. Lekarz poinformuje pacjenta czy lek Olumiant jest dla niego odpowiedni;
- 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. U pacjentów z cukrzycą lub w wieku powyżej 65 lat prawdopodobieństwo zakażenia może być zwiększone;
- 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;
- u pacjenta występuje lub występował rak, pacjent pali tytoń lub palił tytoń długotrwanie w przeszłości, ponieważ w takim wypadku lekarz omówi z pacjentem, czy lek Olumiant jest dla niego odpowiedni;
- u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby;
- u pacjenta występują lub występowały w przeszłości zaburzenia czynności serca, lekarz omówi z pacjentem, czy lek Olumiant jest dla niego odpowiedni;
- u pacjenta w przeszłości wystąpiły zakrzepy w żyłach nóg (zakrzepica żył głębokich) lub płuc (zator tętnicy płucnej) lub u pacjenta istnieje większe ryzyko rozwoju tych zaburzeń (na przykład: jeśli u pacjenta niedawno przeprowadzono poważny zabieg chirurgiczny, jeśli pacjentka stosuje hormonalne leki antykoncepcyjne/hormonalną terapię zastępczą lub jeśli u pacjenta lub jego bliskich krewnych rozpoznano zaburzenia krzepnięcia krwi). Lekarz poinformuje pacjenta, czy Olumiant jest dla niego odpowiedni. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta nagle wystąpi duszność lub trudności z oddychaniem, pojawi się ból w klatce piersiowej lub ból w górnej części pleców, obrzęk nogi lub ręki, ból lub tkliwość nogi albo zaczerwienienie lub zmiana zabarwienia nogi lub ręki, ponieważ mogą to być objawy zakrzepicy żył.
- pacjent miał kiedyś zapalenie uchyłków (rodzaj zapalenia jelita grubego) lub wrzody żołądka bądź jelit (patrz punkt 4).
- U pacjentów przyjmujących lek Olumiant odnotowano przypadki nieczerniakowego raka skóry. Lekarz może zalecić pacjentowi regularne badanie skóry w czasie przyjmowania leku Olumiant. Należy poinformować lekarza w przypadku pojawienia się nowych zmian skórnych w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu, albo jeśli zmieni się wygląd istniejących zmian.

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

- 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
- silny ból lub uczucie ucisku w klatce piersiowej (który może promieniować do ramion, żuchwy, szyi, pleców)
- duszność
- zimne poty;
- osłabienie siły ręki i (lub) nogi po jednej stronie
- niewyraźna mowa

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**

Jeżeli to możliwe, przed zastosowaniem leku Olumiant u dzieci i młodzieży należy wykonać wszystkie szczepienia.

Leku nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 2 lat.

Nie należy stosować tego leku u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat z łysieniem plackowatym, ponieważ nie ma informacji na temat stosowania go w tym schorzeniu.

### **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 jakikolwiek inny lek taki jak:

- probenecyd (na dnę moczanową), ponieważ lek ten może zwiększyć stężenie leku Olumiant we krwi. Jeśli pacjent przyjmuje probenecyd, zalecana dawka leku Olumiant dla dorosłych wynosi 2 mg raz na dobę, a u dzieci i młodzieży dawkę należy zmniejszyć o połowę;
- 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;
- 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 tabletkce, 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.

### **Dorośli z reumatoidalnym zapaleniem stawów, atopowym zapaleniem skóry i łysieniem plackowatym**

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 65 lat lub jeśli występuje u niego zwiększone ryzyko zakażeń, zakrzepów krwi, ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych lub raka.

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.

### **Stosowanie u dzieci i młodzieży**

Zalecana dawka wynosi 4 mg raz na dobę u pacjentów o masie ciała  $\geq 30$  kg. W przypadku pacjentów o masie ciała od 10 kg do  $< 30$  kg zalecana dawka wynosi 2 mg raz na dobę.

Jeżeli u pacjenta występuje zaburzenie czynności nerek, zalecaną dawkę leku Olumiant należy zmniejszyć o połowę.

W przypadku dzieci i młodzieży, którzy nie są w stanie połknąć całych tabletek, tabletki można rozpuścić w wodzie:

- Umieścić całą tabletkę w pojemniku zawierającym 5-10 ml wody o temperaturze pokojowej i delikatnie poruszać pojemnikiem w celu rozpuszczenia tabletki. Rozpuszczenie tabletki do uzyskania mętnej, białoróżowej zawiesiny może potrwać do 10 minut. Może wystąpić zjawisko osiadania.
- Po rozpuszczeniu tabletki należy ponownie delikatnie poruszać pojemnikiem i natychmiast podać powstałą mieszaninę.
- Dodać 5-10 ml wody o temperaturze pokojowej do pojemnika, delikatnie zamieszać i natychmiast podać mieszaninę, aby zagwarantować, że podano pełną dawkę leku.

Do rozpuszczenia tabletki należy używać wyłącznie wody.

Tabletka rozpuszczona w wodzie może być przechowywana przez okres do 4 godzin w temperaturze pokojowej.

Jeśli tabletkę została rozpuszczona w wodzie i została przyjęta tylko część rozpuszczonej dawki, należy odczekać do następnego dnia, aby podać następną zaplanowaną dawkę.

### **Sposób podawania**

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.

## Ciężkie działania niepożądane

**Zakażenia, takie jak półpasiec i zapalenie płuc**, 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:

- półpasiec: bolesna wysypka skórna z pęcherzami i towarzyszącą gorączką (występowała bardzo rzadko u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry i niezbyt często u pacjentów z łysieniem plackowatym);
- zapalenie płuc: uporczywy kaszel, gorączka, duszność i zmęczenie (występowało niezbyt często u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry i łysieniem plackowatym).

Ciężkie zapalenie płuc i ciężki półpasiec występowały niezbyt często.

## Inne działania niepożądane

**Bardzo często** (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** (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- opryszczka;
- zakażenia wywołujące wymioty lub biegunkę (nieżyt żołądka i jelit);
- zakażenia dróg moczowych;
- zwiększona liczba płytek krwi (komórek biorących udział w krzepnięciu krwi), wykryta za pomocą badania krwi (występowała niezbyt często u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry i łysieniem plackowatym);
- ból głowy;
- nudności (występowały niezbyt często u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry);
- ból brzucha (występował niezbyt często u pacjentów z łysieniem plackowatym);
- 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);
- zapalenie (obrzęk) mieszków włosowych, zwłaszcza w okolicy owłosionej skóry głowy związanej z odrastaniem włosów (obserwowane w łysieniu plackowatym).

**Niezbyt często** (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;
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, wykryta za pomocą badania krwi (występowała często u pacjentów z łysieniem plackowatym);
- 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).

## Dzieci i młodzież

- **Postać wielostawowa młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgniastych i młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów:** W badaniu z udziałem dzieci w wieku 2 lat i starszych z wielostawową postacią młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgniastych i młodzieńczym łuszczycowym

- zapaleniem stawów bardzo często występowały bóle głowy, a często występowały mała liczba krwinek białych i zakrzepy krwi w płucach (odpowiednio po 1 z 82 dzieci).
- **Atopowe zapalenie skóry u dzieci:** W badaniu z udziałem dzieci w wieku 2 lat i starszych z atopowym zapaleniem skóry działania niepożądane były zgodne z obserwowanymi u dorosłych pacjentów, z wyjątkiem małej liczby białych krwinek (neutrofilów), którą odnotowano częściej niż u dorosłych.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej 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 barycetynib. Każda tabletką zawiera 1, 2 lub 4 miligramy barycetynibu.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa (patrz punkt 2, „Olumiant zawiera sól”), 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 1 mg to bardzo jasnoróżowe, okrągłe tabletki o średnicy 6,75 mm z napisem „Lilly” z jednej strony i „1” z drugiej.

Tabletki powlekane Olumiant 2 mg to jasnoróżowe, podłużne tabletki o wymiarach 9 x 7,5 mm z napisem „Lilly” z jednej strony i „2” z drugiej.

Tabletki powlekane Olumiant 4 mg to różowe, okrągłe tabletki o średnicy 8,5 mm z napisem „Lilly” z jednej strony i „4” z drugiej.

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

Lek Olumiant 1 mg jest dostępny w blistrach kalendarzowych po 14 i 28 tabletek oraz w perforowanych blistrach podzielonych na pojedyncze dawki po 28 x 1 tabletek. 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**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κόσπος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Latvija**

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

**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 (Northern Ireland)**

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

**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](http://www.olumiant.eu)

Tę część ulotki dołączonej do opakowania należy odłączyć i mieć przy sobie.

<p><b>Informacja dla pacjentów o leku OLUMIANT (barycetynib)</b></p> <p><b>Ten dokument zawiera ważne informacje dla pacjenta przed terapią lekiem Olumiant i w czasie jej trwania.</b></p> <p>Należy mieć tę informację przy sobie i pokazywać ją innym pracownikom służby zdrowia zaangażowanym w opiekę medyczną i leczenie pacjenta.</p> <p><b>Imię i nazwisko:</b></p> <hr/> <p><b>Imię i nazwisko lekarza (który przepisał lek Olumiant):</b></p> <hr/> <p><b>Numer telefonu do lekarza:</b></p> <hr/>	<p><b>Ciąża:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie stosować leku Olumiant jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży.</li> <li>• Należy stosować skuteczne metody antykoncepcji w czasie przyjmowania leku Olumiant (oraz przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia)</li> <li>• Należy natychmiast poinformować lekarza o zajściu w ciążę (lub o chęci zajścia w ciążę)</li> </ul> <p><b>Zakażenia:</b></p> <p>Stosowanie leku Olumiant może nasilić objawy trwającego zakażenia lub zwiększyć ryzyko wystąpienia nowego zakażenia lub zwiększyć ryzyko reaktywacji wirusa. U pacjentów z cukrzycą lub w wieku powyżej 65 lat prawdopodobieństwo zakażenia może być zwiększone. Nielezione zakażenia może stać się ciężkie. Należy natychmiast poinformować lekarza o wystąpieniu objawów zakażenia, takich jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gorączka, rany, uczucie większego zmęczenia niż zazwyczaj lub problemy z użębieniem.</li> <li>• Nieustępujący kaszel, nocne poty, zmniejszenie masy ciała. Mogą to być objawy gruźlicy (zakaźnej choroby płuc).</li> <li>• Bolesna wysypka skórna z pęcherzami. Może to być objaw zakażenia wirusem</li> </ul>
--	--

ospy wietrznej i półpaśca.

**Nieczerniakowy rak skóry:**

U pacjentów przyjmujących lek Olumiant odnotowano przypadki nieczerniakowego raka skóry. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pojawią się nowe zmiany skórne w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu, albo jeśli zmieni się wygląd istniejących zmian.

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

**Zawał serca lub udar mózgu:**

Należy natychmiast powiadomić lekarza w razie wystąpienia któregokolwiek z następujących objawów:

- silny ból lub uczucie ucisku w klatce piersiowej (który może promieniować do ramion, żuchwy, szyi, pleców)
- duszność
- zimne poty
- osłabienie ręki i (lub) nogi po jednej stronie
- niewyraźna mowa