

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 tabletka powlekana zawiera 1 mg barycyny.

Olumiant 2 mg, tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 2 mg barycyny.

Olumiant 4 mg, tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 4 mg barycyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka 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

Barycyna 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. Barycyna 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

Barycynib 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

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

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Barycynib 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 ścięgniastych; oraz
- Młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów.

Barycynib 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 barycynibu wynosi 4 mg raz na dobę. Dawka 2 mg raz na dobę jest zalecana pacjentom z grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia żyłnej 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 barycynibu wynosi 4 mg raz na dobę. Dawka 2 mg raz na dobę jest zalecana pacjentom z grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia żyłnej 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 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).

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 1×10^9 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 barycynibu należy zmniejszyć o połowę. Nie zaleca się stosowania barycynibu 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 barycynibu 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 barycynibu 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 barycynibu u dzieci w wieku poniżej 18 lat z łysieniem plackowatym. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Barycynib 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

Barycystynib 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 długotrwale 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 tofacystynibu (inny inhibitor JAK), barycystynib 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 barycystynibu 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 barycystynibu w skojarzeniu z metotreksatem skutkowało zwiększeniem częstości występowania zakażeń w porównaniu z monoterapią barycystynibem.

Przed wdrożeniem terapii barycystynibem 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 wznawiać 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 barycystynib 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 barycystynibu pacjentom z czynną gruźlicą. U pacjentów z uprzednio nieleczonym, utajonym zakażeniem prątkami gruźlicy należy rozważyć terapię przeciwgruźliczą przed rozpoczęciem leczenia.

Zmiany w obrazie morfologicznym krwi

Wartości bezwzględnej liczby neutrofilów (ANC) poniżej 1×10^9 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 półpaśiec, terapia powinna zostać czasowo wstrzymana do czasu ustąpienia choroby.

Przed rozpoczęciem leczenia barycetytibem 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 antygenu 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 barycetytib. Nie zaleca się stosowania żywych, atenuowanych szczepionek podczas terapii barycetytibem 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 barycetytibem 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 barycetytib, 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 barycynyb (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 barycynyb, zgłaszano występowanie chłoniaka i innych nowotworów złośliwych.

W dużym, randomizowanym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną, prowadzonym z zastosowaniem tofacynyb (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 tofacynyb 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) barycynyb 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 barycynyb 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 tofacynyb (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 tofacynyb 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”) barycynyb 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 barycynyb. 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 barycynibem 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 barycynibu 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 barycynibu 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 tofacynibu (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 tofacynibu (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, barycynib 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 1×10^9 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 barycynibu 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 barycynibu. 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). Barycynib 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.

Hipoglikemia u pacjentów leczonych z powodu cukrzycy

Pojawiły się doniesienia o wystąpieniu hipoglikemii po rozpoczęciu stosowania inhibitorów JAK, w tym barycytinibu, u pacjentów otrzymujących leki na cukrzycę. Jeśli wystąpi hipoglikemia, może być konieczna odpowiednia zmiana dawki leków przeciwcukrzycowych.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkach, 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 barycytinibu 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 barycytinibu

Transportery

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

Enzymy cytochromu P450

W warunkach *in vitro* barycytinib 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 barycytinibu podczas jednoczesnego stosowania barycytinibu i ketokonazolu (silnego inhibitora CYP3A).

Jednoczesne stosowanie barycyny i flukonazolu (umiarkowany inhibitor CYP3A/CYP2C19/CYP2C9) lub ryfampicyny (silny induktor CYP3A) nie wykazało klinicznie istotnych zmian w stężeniu barycyny we krwi.

Związki zmieniające pH soku żołądkowego

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

Możliwy wpływ barycyny na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Transportery

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

Enzymy cytochromu P450

W klinicznych badaniach farmakologicznych podczas jednoczesnego podawania barycyny z substratami dla CYP3A: symwastatyną, etynyloestradiolem lub lewonorgestrellem 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 barycyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Barycyna wykazywał działanie teratogenne u szczurów i królików. Wyniki badań na zwierzętach sugerują, że barycyna w większych dawkach może wywierać niekorzystny wpływ na rozwój kości *in utero*.

Barycyna 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 barycyną, rodzice powinni zostać poinformowani o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

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

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

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały, że barycyna 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

Barycytinib 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 barycytinibu 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 ^b Opryszczka Zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit Zakażenia dróg moczowych Zapalenie płuc ^d Zapalenie mieszków włosowych ^g	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Trombocytoza $> 600 \times 10^9$ komórek/ $l^{a, d}$	Neutropenia $< 1 \times 10^9$ komórek/ l^a
Zaburzenia układu immunologicznego			Obrzęk twarzy Pokrzywka
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipercholesterolemia ^a		Hipertriglicerydemia ^a
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy	
Zaburzenia naczyniowe			Zakrzepica żył głębokich ^b
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Zatorowość płucna ^f

Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności ^d Ból brzucha ^d	Zapalenie uchyłków
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększona aktywność AlAT $\geq 3 \times$ górna granica normy ^{a, d}	Zwiększona aktywność AspAT $\geq 3 \times$ górna granica normy ^{a, c}
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Trądzik ^c	
Badania diagnostyczne		Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej $> 5 \times$ górna granica normy ^{a, c}	Przyrost masy ciała

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

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

^c W badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów trądzik oraz zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej do wartości $>5 \times$ GGN występowały niezbyt często.

^d W badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry nudności i zwiększenie aktywności ALT do wartości $\geq 3 \times$ 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 ($>600 \times 10^9$ komórek/l) występowały niezbyt często.

^e W badaniach klinicznych dotyczących łysienia plackowatego często występował wzrost aktywności AspAT $\geq 3 \times$ GGN.

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

^g 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 barycyny 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 barycyny 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 barycyny 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 rhabdomyolizy.

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 $< 1 \times 10^9$ komórek/l leczenie było przerywane.

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 barycynibiu z programu badań klinicznych dotyczących młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, co odpowiada 326 pacjento-latam ekspozycji.

U dzieci leczonych barycynibem w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z okresem odstawienia leczenia z podwójnie ślełą próbą dotyczącym młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (n=82) ból głowy występował bardzo często (11%), a neutropenia $<1\ 000$ komórek/mm³ 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 barycynibiu. Ogólnie rzecz biorąc, profil bezpieczeństwa u tych pacjentów był porównywalny z obserwowanym u osób dorosłych. Neutropenia ($<1 \times 10^9$ 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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

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: L04AF02

Mechanizm działania

Barycynib jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem kinazy janusowej (JAK) 1 i JAK2. W testach badających siłę działania hamującego barycynibiu na wyizolowane enzymy JAK1, JAK2, kinazę tyrozynową 2 i JAK3 ustalono, że jego wartości IC₅₀ 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 hematopoizie, 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. Barycetynyb 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 barycetynybu 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 naskórki, 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 barycynibiu, podawanego raz na dobę, zostały ocenione w czterech randomizowanych, wielośrodkowych badaniach III fazy z podwójnie ślepą 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 ¹ (584)	• Barycytinib 4 mg QD • Barycytinib 4 mg QD + MTX • MTX	• Główny punkt końcowy: ACR20 w 24. tygodniu • Funkcjonowanie fizyczne (HAQ-DI) • Progresja widoczna w obrazie radiologicznym (mTSS) • Niska aktywność choroby i remisja (SDAI)
RA-BEAM (52 tygodnie)	MTX-IR ² (1305)	• Barycytinib 4 mg QD • Adalimumab 40 mg SC Q2W • Placebo Wszyscy pacjenci przyjmowali też MTX	• Główny punkt końcowy: ACR20 w 12. tygodniu • Funkcjonowanie fizyczne (HAQ-DI) • Progresja widoczna w obrazie radiologicznym (mTSS) • Niska aktywność choroby i remisja (SDAI) • Poranna sztywność stawów
RA-BUILD (24 tygodnie)	cDMARD-IR ³ (684)	• Barycytinib 4 mg QD • Barycytinib 2 mg QD • Placebo Pacjenci przyjmujący też klasyczne DMARDs⁵, o ile leczenie klasycznymi DMARDs było ustabilizowane na początku badania	• Główny punkt końcowy: ACR20 w 12. tygodniu • Funkcjonowanie fizyczne (HAQ-DI) • Niska aktywność choroby i remisja (SDAI) • Progresja widoczna w obrazie radiologicznym (mTSS) • Poranna sztywność stawów
RA-BEACON (24 tygodnie)	TNFi-IR ⁴ (527)	• Barycytinib 4 mg QD • Barycytinib 2 mg QD • Placebo Pacjenci przyjmujący też klasyczne DMARDs⁵	• Główny punkt końcowy: ACR20 w 12. tygodniu • Funkcjonowanie fizyczne (HAQ-DI) • Niska aktywność choroby i remisja (SDAI)

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

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

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

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

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

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

Odpowiedź kliniczna

We wszystkich badaniach pacjenci poddani terapii barycytinibem w dawce 4 mg podawanej raz na dobę statystycznie wyraźniej częściej osiągnęli odpowiedź ACR20, ACR50 i ACR70 po 12 tygodniach niż pacjenci otrzymujący placebo, metotreksat (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 MTX-IR			RA-BUILD Pacjenci cDMARD-IR			RA-BEACON Pacjenci TNFi-IR		
Grupa badawcza	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
ACR20:												
Tydzień 12	59 %	79 %***	77 %***	40 %	70 %***†	61 %***	39 %	66 %***	62 %***	27 %	49 %***	55 %***
Tydzień 24	62 %	77 %**	78 %***	37 %	74 %***†	66 %***	42 %	61 %***	65 %***	27 %	45 %***	46 %***
Tydzień 52	56 %	73 %***	73 %***		71 %††	62 %						
ACR50:												
Tydzień 12	33 %	55 %***	60 %***	17 %	45 %***††	35 %***	13 %	33 %***	34 %***	8 %	20 %**	28 %**
Tydzień 24	43 %	60 %**	63 %***	19 %	51 %***	45 %***	21 %	41 %***	44 %***	13 %	23 %*	29 %***
Tydzień 52	38 %	57 %***	62 %***		56 %†	47 %						
ACR70:												
Tydzień 12	16 %	31 %***	34 %***	5 %	19 %***†	13 %***	3 %	18 %***	18 %***	2 %	13 %***	11 %**
Tydzień 24	21 %	42 %***	40 %***	8 %	30 %***†	22 %***	8 %	25 %***	24 %***	3 %	13 %***	17 %***
Tydzień 52	25 %	42 %***	46 %***		37 %	31 %						
DAS28-hsCRP ≤ 3,2:												
Tydzień 12	30 %	47 %***	56 %***	14 %	44 %***††	35 %***	17 %	36 %***	39 %***	9 %	24 %***	32 %***
Tydzień 24	38 %	57 %***	60 %***	19 %	52 %***	48 %***	24 %	46 %***	52 %***	11 %	20 %*	33 %***
Tydzień 52	38 %	57 %***	63 %***		56 %†	48 %						
SDAI ≤ 3,3:												
Tydzień 12	6 %	14 %*	20 %***	2 %	8 %***	7 %***	1 %	9 %***	9 %***	2 %	2 %	5 %
Tydzień 24	10 %	22 %**	23 %***	3 %	16 %***	14 %***	4 %	17 %***	15 %***	2 %	5 %	9 %**
Tydzień 52	13 %	25 %**	30 %***		23 %	18 %						
CDAI ≤ 2,8:												
Tydzień 12	7 %	14 %*	19 %***	2 %	8 %***	7 %**	2 %	10 %***	9 %***	2 %	3 %	6 %
Tydzień 24	11 %	21 %**	22 %**	4 %	16 %***	12 %***	4 %	15 %***	15 %***	3 %	5 %	9 %*
Tydzień 52	16 %	25 %*	28 %**		22 %	18 %						
Minimalna klinicznie istotna różnica w HAQ-DI (zmniejszenie punktacji w skali HAQ-DI o ≥ 0,30):												
Tydzień 12	60 %	81 %***	77 %***	46 %	68 %***	64 %***	44 %	60 %***	56 %**	35 %	48 %*	54 %***
Tydzień 24	66 %	77 %*	74 %	37 %	67 %***†	60 %***	37 %	58 %***	55 %***	24 %	41 %***	44 %***
Tydzień 52	53 %	65 %*	67 %**		61 %	55 %						

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

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

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

† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ vs. adalimumab

Odpowiedź widoczna w obrazie radiologicznym

Wpływ barycetynybu 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 barycynibem 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 ≤ 0), był istotnie wyższy w grupie otrzymującej barycynib 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 MTX-IR			RA-BUILD Pacjenci cDMARD-IR		
	MTX	BARI 4 mg	BARI 4 mg + MTX	PBO ^a	BARI 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg
Zmodyfikowana skala Sharpa, średnia zmiana od rozpoczęcia badania:									
Tydzień 24	0,61	0,39	0,29*	0,90	0,41***	0,33***	0,70	0,33*	0,15**
Tydzień 52	1,02	0,80	0,40**	1,80	0,1***	0,60***			
Odsetek pacjentów bez progresji widocznej w obrazie radiologicznym^b:									
Tydzień 24	68 %	76 %	81 %**	70 %	81 %***	83 %***	74 %	72 %	80 %
Tydzień 52	66 %	69 %	80 %**	70 %	79 %**	81 %**			

Wykaz skrótów: ADA = adalimumab; BARI = barycynib; IR = niewystarczająca odpowiedź; MTX = metotreksat; PBO = placebo

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

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

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

Odpowiedź związana z funkcjonowaniem fizycznym i wyniki dotyczące zdrowia

Leczenie barycynibem 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 barycynibem 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 barycynib 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).

Barycynib 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 barycynib w dawce 4 mg i placebo po 24 tygodniach, ale nie między grupami otrzymującymi barycynib 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 ≤ 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 ≥ 3 punkty, wynik oceny w skali nasilenia wyprysku (*Eczema Area and Severity Index, EASI*) wynoszący ≥ 16 punktów oraz powierzchnia ciała objęta zmianami chorobowymi (ang. *body surface area, BSA*) wynosząca $\geq 10\%$. Pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do badania byli w wieku powyżej 18 lat i wcześniej stwierdzono u nich niewystarczającą odpowiedź na 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 ≥ 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 ≥ 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^a)

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

BARI = barycynib

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

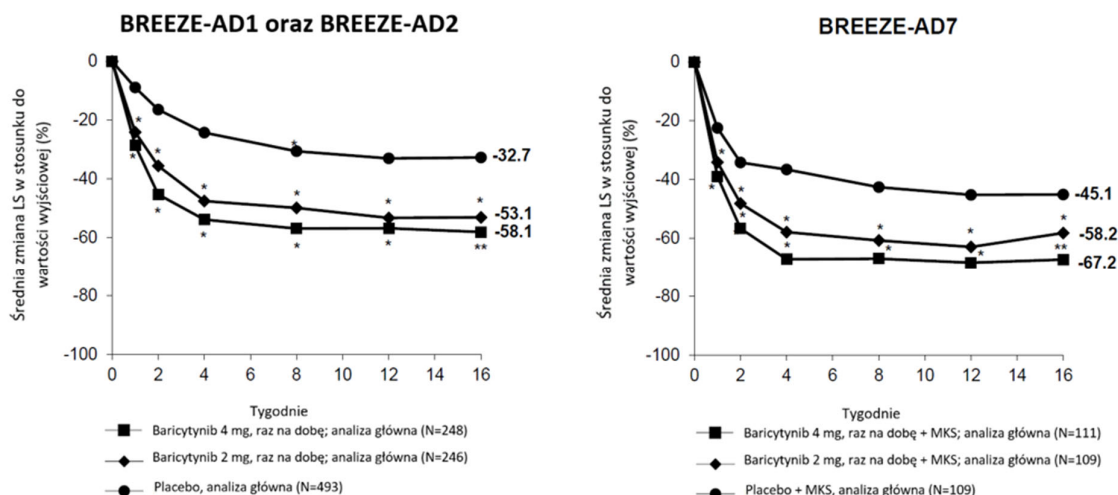
^a Grupa wszystkich pacjentów uwzględnionych w analizie (ang. *full analysis set, FAS*) obejmująca wszystkich randomizowanych pacjentów.

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

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

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

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



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

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

Utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie

W celu oceny utrzymywania się odpowiedzi na leczenie 1373 pacjentów leczonych barycynibem 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 barycynibu 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) barycynib 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 barycynibu w monoterapii i barycynibu w skojarzeniu z MKS po 16 tygodniach (FAS) ^a

Badanie	Monoterapia						Leczenie skojarzone z MKS		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Grupa badawcza	placebo	BARI 2 mg	BARI 4 mg	placebo	BARI 2 mg	BARI 4 mg	placebo + MKS	BARI 2 mg + MKS	BARI 4 mg + MKS
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
Ocena w skali ADSS, punkt 2, poprawa o ≥ 2 punkty, odsetek osób odpowiadających na leczenie ^{c,d}	12,8	11,4	32,7*	8,0	19,6	24,4*	30,6	61,5*	66,7*
Zmiana średniego wyniku w skali oceny bólu skóry NRS, (SE) ^b	-0,84 (0,24)	-1,58 (0,29)	-1,93** (0,26)	-0,86 (0,26)	-2,61** (0,30)	-2,49** (0,28)	-2,06 (0,23)	-3,22* (0,22)	-3,73* (0,23)
Zmiana średniego wyniku w skali DLQI, (SE) ^b	-2,46 (0,57)	-4,30* (0,68)	-6,76* (0,60)	-3,35 (0,62)	-7,44* (0,71)	-7,56* (0,66)	-5,58 (0,61)	-7,50* (0,58)	-8,89* (0,58)
Zmiana średniego wyniku w skali HADS, (SE) ^b	-1,22 (0,48)	-3,22* (0,58)	-3,56* (0,52)	-1,25 (0,57)	-2,82 (0,66)	-3,71* (0,62)	-3,18 (0,56)	-4,75* (0,54)	-5,12* (0,54)

BARI = Barycynib;

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

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

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

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

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

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

Do badania włączono ogółem 463 pacjentów, u których wcześniej stwierdzono niepowodzenie (n=173), nietolerancję (n=75) lub przeciwwskazanie (n=126) do leczenia cyklosporyną w postaci doustnej. 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 barycytnibu w skojarzeniu z MKS^a po 16 tygodniach w badaniu BREEZE-AD4 (FAS)^b

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

BARI = Barycytnib

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

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

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

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

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

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

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

Lysienie plackowate

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania barycytnibu 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 barycytnibem w dawce 2 mg lub do grupy leczonej barycytnibem 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 ≤ 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 barycynibem podawanym w dawce 4 mg raz na dobę w porównaniu z placebo uzyskano wskaźnik SALT ≤ 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 ≤ 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 barycynibu w okresie do 36. tygodnia w badaniach w ujęciu zbiorczym (skumulowana populacja wyodrębniona do analizy skuteczności po 36 tygodniach^a)

	Skumulowane dane z badań BRAVE-AA1 (część badania fazy II/III stanowiąca fazę III) i BRAVE-AA2 (badanie III fazy)*		
	Placebo N=345	Barycynib w dawce 2 mg N=340	Barycynib w dawce 4 mg N=515
SALT ≤ 20 po 36 tygodniach	4,1%	19,7%**	34,0%**
SALT ≤ 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 ≥ 2 punkty w porównaniu z wartością wyjściową ^b	3,8%	15,8%	33,0%**

Wynik oceny utraty rzęs w skali ClinRO wynoszący 0 lub 1 po 36 tygodniach z poprawą o ≥ 2 punkty w porównaniu z wartością wyjściową ^b	4,3%	12,0%	33,9%**
Zmiana wskaźnika Skindex-16 przystosowanego do oceny domeny emocjonalnej łysienia plackowatego, wartość średnia (SE) ^c	-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) ^c	-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.

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

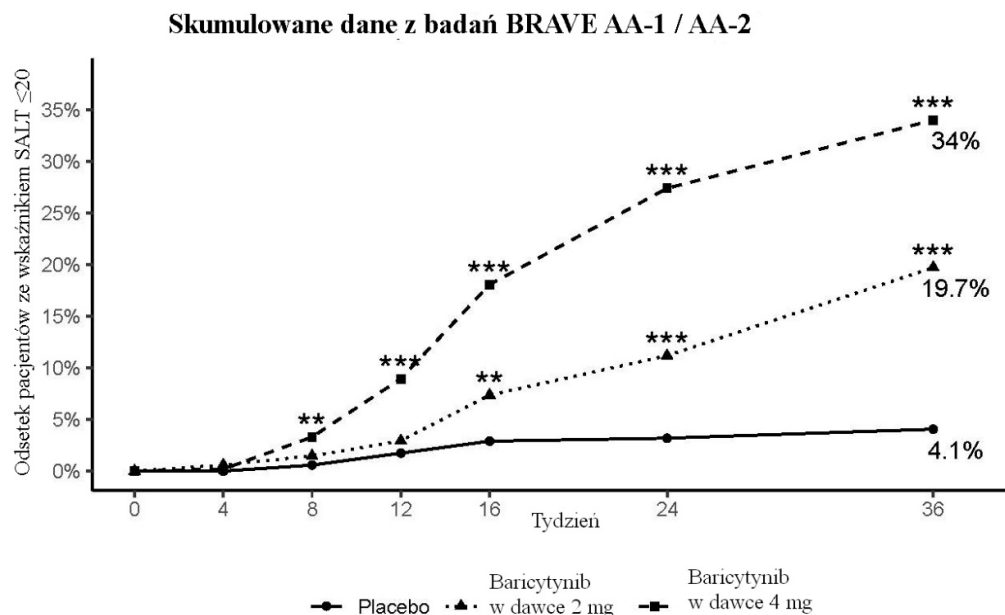
* Wyniki zbiorczej analizy są zgodne z wynikami poszczególnych badań

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

^b Pacjenci z wynikiem oceny utraty brwi w skali ClinRO wynoszącym ≥ 2 w punkcie wyjścia: 236 (placebo), 240 (barycytynib 2 mg), 349 (barycytynib 4 mg). Pacjenci z wynikiem oceny utraty rzęs w skali ClinRO wynoszącym ≥ 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.

^c 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 ≤ 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 ≤ 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 ≤ 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 ślepą 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 barycynib 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 barycynibu 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 barycynibu (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.

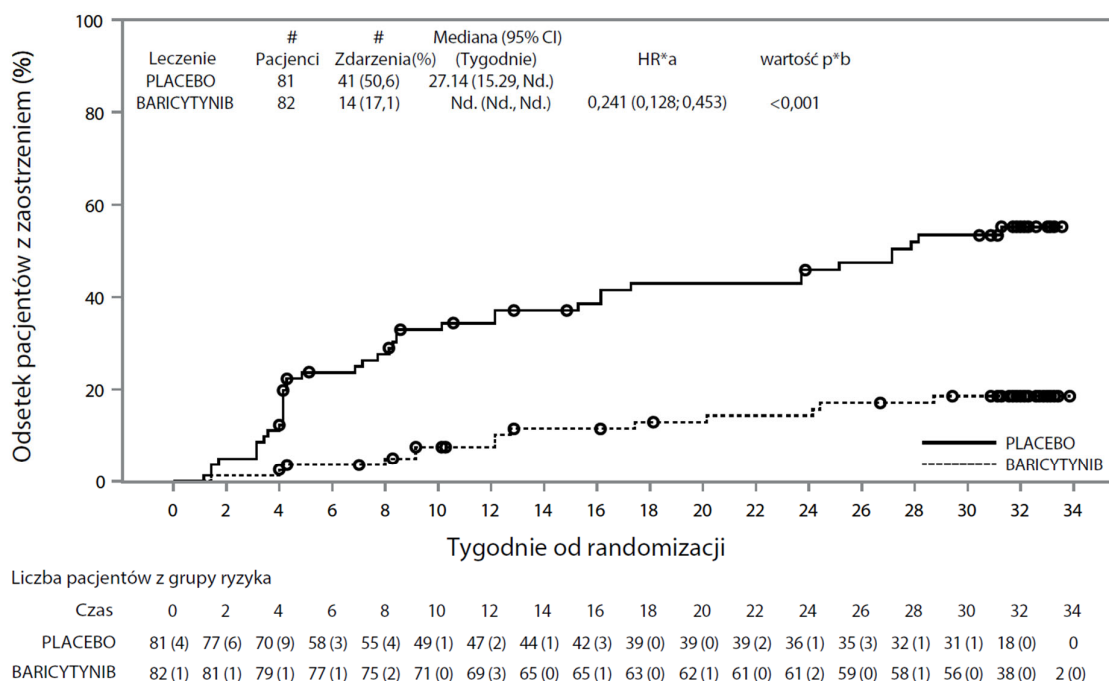
Średnia wieku w badaniu JUVE-BASIS wynosiła 13 lat (odchylenie standardowe 3,40), a 69,1% uczestników stanowiły osoby płci żeńskiej. Liczba pacjentów w poszczególnych grupach wiekowych przedstawiała się następująco: 2 do <6 lat: n=6; 6 do <9 lat: n=9; 9 do <12 lat: n=30; oraz 12 do <18 lat: n=175.

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 barycynibem 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 barycynibem w porównaniu do placebo.

Rycina 3. Czas do zaostrzenia choroby w okresie odstawienia leczenia z podwójnie ślepą próbą



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 ścięgnistych 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 ścięgnistych i młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów).

Czas do zaostrzenia 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 barycynibu 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 ≥ 3 punkty, wyniku oceny w skali nasilenia wyprysku (ang. *Eczema Area and Severity Index*, EASI) wynoszącego ≥ 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 1:1:1:1 do grupy otrzymującej placebo lub do grup otrzymujących barycynib 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 młodsi 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 EASI 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 ≥ 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^a

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

BARY = barycynib; PBO = placebo.

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

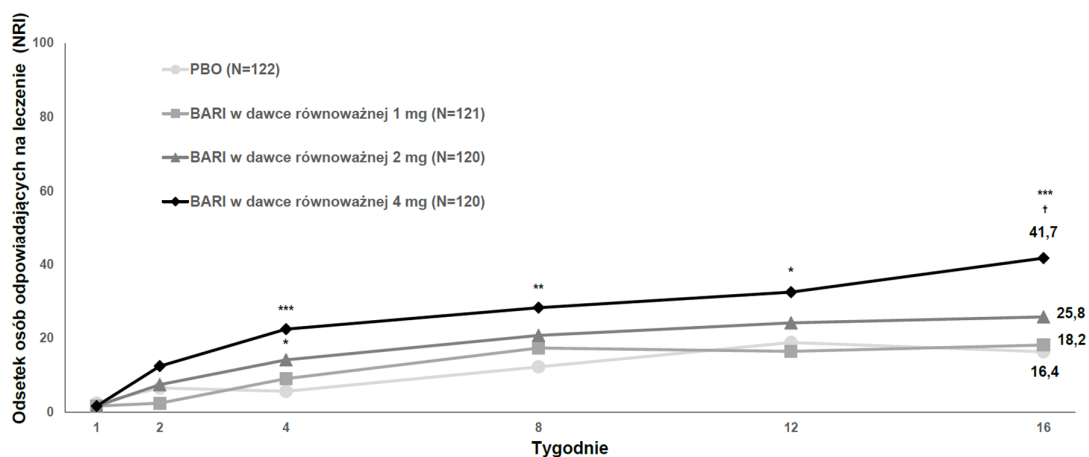
^a Grupa pacjentów wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT) (wszyscy pacjenci poddani randomizacji)

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

^c 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.

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

Rycina 4. Wynik IGA 0 lub 1 z poprawą o ≥ 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 ≥ 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 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 Aicardiego-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.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania barycetynybu oceniano u 29 pacjentów w wieku od 2 do <18 lat z czynnym zapaleniem błony naczyniowej oka związanym z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów lub przewlekłym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka z dodatnim wynikiem przeciwciał. MTX-IR ($n=10$) przypisano do barycetynybu ($n=5$) lub

adalimumabu (n = 5); bDMARD-IR (n = 19) wszyscy zostali przydzieleni do leczenia barycynibem. Barycynib podawano w dawce 2 mg raz na dobę u pacjentów w wieku od 2 do <9 lat i 4 mg raz na dobę u pacjentów w wieku od 9 do <18 lat, adalimumab podawano w dawce 20 mg (<30 kg) lub 40 mg (≥30 kg) raz na dwa tygodnie.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których poziom stanu zapalnego (komórki w przedniej komorze oka) zmniejszył się o dwa stopnie zgodnie z kryteriami SUN (standaryzacja nomenklatury zapalenia błony naczyniowej oka) lub zmniejszył się do zera do 24. tygodnia, w oku ciężiej dotkniętym na początku badania. U ośmiu (33,3%) pacjentów wystąpiła odpowiedź na leczenie barycynibem (7 bDMARD-IR i 1 MTX-IR), ale odsetek odpowiedzi między obiema kohortami nie był istotny statystycznie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

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

Metabolizm

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

Eliminacja

Głównym mechanizmem wydalania barycynibu 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 wydalone 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 barycynib w 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 barycynib. Nie badano stosowania barycynib u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

barycynib *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 ≥ 30 kg: u pacjentów o masie ciała < 30 kg ze średnią wieku 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 ≥ 30 kg ze średnią wieku 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 wieku 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 wieku 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 ≥ 30 kg: W grupie pacjentów o masie ciała < 30 kg ze średnią wieku 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 ≥ 30 kg ze średnią wieku 13,5 roku (przedział 6,2-17,9 lat) średnia wartość i 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 wieku 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 wieku 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 barycynib u dorosłych pacjentów. Średni wpływ czynników wewnętrznych na parametry farmakokinetyczne (AUC i C_{max}) mieścił się w granicach międzyosobniczej zmienności farmakokinetyki barycynib. 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, eozynofiliów i bazofilów, a także komórek limfoidalnych w narządach/tkankach układu odpornościowego. Odnotowano przypadki zakażeń oportunistycznych powiązanych z niższą 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 barycynib 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 barycynib 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.

Barycynib 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
kroscarmeloza 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**

12 lipca 2024

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