

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olumiant 2 mg, tabletki powlekane

Olumiant 4 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Olumiant 2 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 2 mg baricytynibu.

Olumiant 4 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 4 mg baricytynibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki).

Olumiant 2 mg tabletki powlekane

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

Olumiant 4 mg tabletki powlekane

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

Tabletki zawierają wgłębienie z obu stron.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

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

Atopowe zapalenie skóry

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów

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

Atopowe zapalenie skóry

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

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

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

Rozpoczęcie leczenia

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Jednoczesne stosowanie z inhibitorami OAT3

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

Ciąża (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia

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

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

Gruźlica

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

Zmiany w obrazie morfologicznym krwi

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

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

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

Reaktywacja zakażeń wirusowych

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

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

Szczepienie

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

Lipidy

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

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

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

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

Nowotwory

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

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

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

Badania laboratoryjne

Tabela 1. Parametry laboratoryjne i wskazówki dotyczące monitorowania

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

Immunosupresyjne produkty lecznicze

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

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

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

Nadwrażliwość

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

Zapalenie uchyłków

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

Substancje pomocnicze

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Immunosupresyjne produkty lecznicze

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

Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę baricytynibu

Transportery

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

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

Enzymy cytochromu P450

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

Związki zmieniające pH soku żołądkowego

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

Możliwy wpływ baricytynibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Transportery

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

Enzymy cytochromu P450

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

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

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Reumatoidalne zapalenie stawów

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

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

Atopowe zapalenie skóry

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

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

Tabela 2. Działania niepożądane

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

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

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

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

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

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

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia żołądka i jelit

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

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

Zakażenia

Reumatoidalne zapalenie stawów

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

Atopowe zapalenie skóry

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

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

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

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

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

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

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

Zwiększone stężenie lipidów

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

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

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

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

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

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

Fosfokinaza kreatynowa (CPK)

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

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

Neutropenia

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

Trombocytoza

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

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem 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 pojedynczych dawek do 40 mg i wielokrotnych dawek do 20 mg przez 10 dni nie zaobserwowano działań toksycznych wymagających zmniejszenia dawki. Zdarzenia niepożądane były porównywalne z występującymi w mniejszych dawkach; nie zidentyfikowano żadnych konkretnych działań toksycznych. Dane farmakokinetyczne uzyskane podczas podawania 40 mg w pojedynczej dawce zdrowym ochotnikom wskazują, że ponad 90% otrzymanej dawki powinno być wyeliminowane z ustroju w ciągu 24 godzin. W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie stanu pacjenta pod kątem niepożądanych objawów przedmiotowych i podmiotowych. U pacjentów, u których wystąpią działania niepożądane, należy wdrożyć odpowiednie leczenie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: wybiórcze leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA37

Mechanizm działania

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

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

Działanie farmakodynamiczne

Hamowanie fosforylacji białka STAT3 indukowanej interleukiną 6

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

Immunoglobuliny

Do 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia odnotowywano zmniejszenie średnich wartości stężenia IgG, IgM i IgA w surowicy, które później utrzymywały się na stałym, niższym niż na początku terapii

poziomie przez co najmniej 104 tygodnie. U większości pacjentów, mimo zmian, stężenie immunoglobulin utrzymywało się w zakresie prawidłowych wartości.

Limfocyty

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

Białko C-reaktywne

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

Kreatynina

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

Modele skóry w warunkach in vitro

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

Badanie dotyczące szczepionek

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

Skuteczność kliniczna

Reumatoidalne zapalenie stawów

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Olumiant, podawanego raz na dobę, zostały ocenione w czterech randomizowanych, wielośrodkowych badaniach III fazy z podwójnie ślepą próbą z udziałem pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego reumatoidalnym zapaleniem stawów, zdiagnozowanym według kryteriów ACR/EULAR z 2010 r. (patrz Tabela 3). Do badania kwalifikowali się pacjenci, którzy ukończyli 18 lat i u których stwierdzono przynajmniej 6 tkliwych i 6 obrzękniętych stawów na początku badania. Wszyscy pacjenci, którzy ukończyli te badania, mogli wziąć udział w długotrwałym przedłużeniu badania i kontynuować otrzymywanie produktu przez okres do 4 lat.

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

Tabela 3. Podsumowanie badań klinicznych

Nazwa badania (Czas trwania)	Populacja (Liczba)	Grupy badawcze	Zebrane parametry oceny końcowej
RA-BEGIN (52 tygodnie)	Nieleczeni uprzednio MTX ¹ (584)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg QD • Olumiant 4 mg QD + MTX • MTX 	<ul style="list-style-type: none"> • Główny punkt końcowy: ACR20 w 24. tygodniu • Funkcjonowanie fizyczne (HAQ-DI) • Progresja widoczna w obrazie radiologicznym (mTSS) • Niska aktywność choroby i remisja (SDAI)
RA-BEAM (52 tygodnie)	Niewłaściwa odpowiedź na MTX ² (1305)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg QD • Adalimumab 40 mg SC Q2W • Placebo <p>Wszyscy pacjenci przyjmowali też MTX</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Główny punkt końcowy: ACR20 w 12. tygodniu • Funkcjonowanie fizyczne (HAQ-DI) • Progresja widoczna w obrazie radiologicznym (mTSS) • Niska aktywność choroby i remisja (SDAI) • Poranna sztywność stawów
RA-BUILD (24 tygodnie)	Niewłaściwa odpowiedź na klasyczny DMARD ³ (684)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg QD • Olumiant 2 mg QD • Placebo <p>Pacjenci przyjmujący też klasyczne DMARDs⁵, o ile leczenie klasycznymi DMARDs było ustabilizowane na początku badania</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Główny punkt końcowy: ACR20 w 12. tygodniu • Funkcjonowanie fizyczne (HAQ-DI) • Niska aktywność choroby i remisja (SDAI) • Progresja widoczna w obrazie radiologicznym (mTSS) • Poranna sztywność stawów
RA-BEACON (24 tygodnie)	Niewłaściwa odpowiedź na inhibitor TNF ⁴ (527)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg QD • Olumiant 2 mg QD • Placebo <p>Pacjenci przyjmujący też klasyczne DMARDs⁵</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Główny punkt końcowy: ACR20 w 12. tygodniu • Funkcjonowanie fizyczne (HAQ-DI) • Niska aktywność choroby i remisja (SDAI)

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

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

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

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

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

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

Odpowiedź kliniczna

We wszystkich badaniach pacjenci poddani terapii produktem leczniczym Olumiant w dawce 4 mg podawanej raz na dobę statystycznie wyraźnie częściej osiągnęli odpowiedź ACR20, ACR50 i ACR70

po 12 tygodniach niż pacjenci otrzymujący placebo, MTX lub adalimumab (patrz Tabela 4). Czas do rozpoczęcia reakcji był krótki we wszystkich pomiarach, przy czym bardziej znaczące odpowiedzi zaobserwowano już w 1. tygodniu. Zaobserwowano stałe i stabilne wskaźniki odpowiedzi, przy czym odpowiedź ACR20/50/70 utrzymywała się przez co najmniej 2 lata, łącznie z okresem długookresowego przedłużenia leczenia.

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

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

Remisja i niska aktywność choroby

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

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

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

Tabela 4: Odpowiedź, remisja i funkcjonowanie fizyczne

Badanie	RA-BEGIN Pacjenci nieleczeni uprzednio MTX			RA-BEAM Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na MTX			RA-BUILD Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na klasyczny DMARD			RA-BEACON Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na inhibitor TNF		
	MTX	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	PBO	OLU 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg
N	210	159	215	488	487	330	228	229	227	176	174	177
ACR20:												
Tydzień 12	59 %	79 % ^{***}	77 % ^{***}	40 %	70 % ^{***†}	61 % ^{***}	39 %	66 % ^{***}	62 % ^{***}	27 %	49 % ^{***}	55 % ^{***}
Tydzień 24	62 %	77 % ^{**}	78 % ^{***}	37 %	74 % ^{***†}	66 % ^{***}	42 %	61 % ^{***}	65 % ^{***}	27 %	45 % ^{***}	46 % ^{***}
Tydzień 52	56 %	73 % ^{***}	73 % ^{***}		71 % ^{††}	62 %						
ACR50:												
Tydzień 12	33 %	55 % ^{***}	60 % ^{***}	17 %	45 % ^{***†}	35 % ^{***}	13 %	33 % ^{***}	34 % ^{***}	8 %	20 % ^{**}	28 % ^{***}
Tydzień 24	43 %	60 % ^{**}	63 % ^{***}	19 %	51 % ^{***}	45 % ^{***}	21 %	41 % ^{***}	44 % ^{***}	13 %	23 % [*]	29 % ^{***}
Tydzień 52	38 %	57 % ^{***}	62 % ^{***}		56 % [†]	47 %						
ACR70:												
Tydzień 12	16 %	31 % ^{***}	34 % ^{***}	5 %	19 % ^{***†}	13 % ^{***}	3 %	18 % ^{***}	18 % ^{***}	2 %	13 % ^{***}	11 % ^{**}
Tydzień 24	21 %	42 % ^{***}	40 % ^{***}	8 %	30 % ^{***†}	22 % ^{***}	8 %	25 % ^{***}	24 % ^{***}	3 %	13 % ^{***}	17 % ^{***}
Tydzień 52	25 %	42 % ^{***}	46 % ^{***}		37 %	31 %						
DAS28-hsCRP ≤ 3,2:												
Tydzień 12	30 %	47 % ^{***}	56 % ^{***}	14 %	44 % ^{***†}	35 % ^{***}	17 %	36 % ^{***}	39 % ^{***}	9 %	24 % ^{***}	32 % ^{***}
Tydzień 24	38 %	57 % ^{***}	60 % ^{***}	19 %	52 % ^{***}	48 % ^{***}	24 %	46 % ^{***}	52 % ^{***}	11 %	20 % [*]	33 % ^{***}
Tydzień 52	38 %	57 % ^{***}	63 % ^{***}		56 % [†]	48 %						
DAS28-ESR ≤ 3,2:												
Tydzień 12	15 %	21 %	34 % ^{***}	7 %	24 % ^{***}	21 % ^{***}	7 %	21 % ^{***}	22 % ^{***}	4 %	13 % ^{**}	12 % ^{**}
Tydzień 24	23 %	36 % ^{**}	39 % ^{***}	10 %	32 % ^{***}	34 % ^{***}	10 %	29 % ^{***}	32 % ^{***}	7 %	11 %	17 % ^{**}
Tydzień 52	27 %	36 %	45 % ^{***}		39 %	36 %						
SDAI ≤ 3,3:												
Tydzień 12	6 %	14 % [*]	20 % ^{***}	2 %	8 % ^{***}	7 % ^{***}	1 %	9 % ^{***}	9 % ^{***}	2 %	2 %	5 %
Tydzień 24	10 %	22 % ^{**}	23 % ^{***}	3 %	16 % ^{***}	14 % ^{***}	4 %	17 % ^{***}	15 % ^{***}	2 %	5 %	9 % ^{**}
Tydzień 52	13 %	25 % ^{**}	30 % ^{***}		23 %	18 %						
CDAI ≤ 2,8:												
Tydzień 12	7 %	14 % [*]	19 % ^{***}	2 %	8 % ^{***}	7 % ^{**}	2 %	10 % ^{***}	9 % ^{***}	2 %	3 %	6 %
Tydzień 24	11 %	21 % ^{**}	22 % ^{**}	4 %	16 % ^{***}	12 % ^{***}	4 %	15 % ^{***}	15 % ^{***}	3 %	5 %	9 % [*]
Tydzień 52	16 %	25 % [*]	28 % ^{**}		22 %	18 %						
Minimalna klinicznie istotna różnica w HAQ-DI (zmniejszenie punktacji w skali HAQ-DI o ≥ 0,30):												
Tydzień 12	60 %	81 % ^{***}	77 % ^{***}	46 %	68 % ^{***}	64 % ^{***}	44 %	60 % ^{***}	56 % ^{**}	35 %	48 % [*]	54 % ^{***}
Tydzień 24	66 %	77 % [*]	74 %	37 %	67 % ^{***†}	60 % ^{***}	37 %	58 % ^{***}	55 % ^{***}	24 %	41 % ^{***}	44 % ^{***}
Tydzień 52	53 %	65 % [*]	67 % ^{**}		61 %	55 %						

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

Wykaz skrótów: ADA = adalimumab; MTX = metotreksat; OLU = Olumiant; PBO = placebo
* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 vs. placebo (vs. MTX w przypadku badania RA-BEGIN)

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

Odpowiedź widoczna w obrazie radiologicznym

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

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

Tabela 5. Zmiany widoczne w obrazie radiologicznym

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

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

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

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

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

Odpowiedź związana z funkcjonowaniem fizycznym i wyniki dotyczące zdrowia

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

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

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

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

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

Olumiant 4 mg vs. 2 mg

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

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

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

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

Atopowe zapalenie skóry

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

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

Charakterystyka wyjściowa

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

Odpowiedź kliniczna

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

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

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

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

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

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

BARI = baricytynib

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

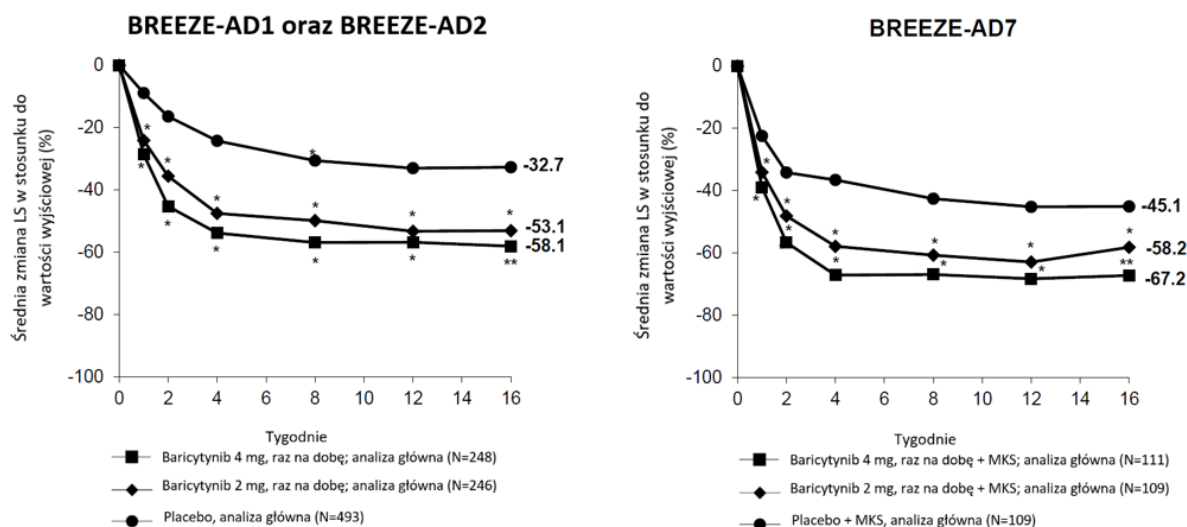
^a Grupa wszystkich pacjentów uwzględnionych w analizie (ang. *full analysis set, FAS*) obejmująca wszystkich randomizowanych pacjentów.

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

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

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

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



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

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

Utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie

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

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

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

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

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

BARI = Baricytynyb;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

BARI = Baricytynib

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

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

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

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

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

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

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

Inne czynniki wewnętrzne

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

U myszy, szczurów i psów zaobserwowano zmniejszenie liczby limfocytów, eozynofilów i bazofilów, a także komórek limfoidalnych w narządach/tkankach układu odpornościowego. Odnotowano przypadki zakażeń oportunistycznych powiązanych z niższą liczbą limfocytów 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 baricytynib ograniczał wzrost i zmniejszał masę płodu, a także wywoływał deformacje szkieletu (przy stężeniach we krwi odpowiednio 10 i 39 razy większych niż u ludzi). Nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu na płód przy stężeniach 2 razy większych niż u człowieka, ustalonych na podstawie AUC.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

- celuloza mikrokrystaliczna
- kroskarmeloza sodowa

- magnezu stearynian
- mannitol

Otoczka

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z 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

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Olumiant 2 mg tabletki powlekane

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

EU/1/16/1170/008

Olumiant 4 mg tabletki powlekane

EU/1/16/1170/009

EU/1/16/1170/010

EU/1/16/1170/011

EU/1/16/1170/012

EU/1/16/1170/013

EU/1/16/1170/014

EU/1/16/1170/015

EU/1/16/1170/016

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

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

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

20 listopada 2020

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