

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olumiant 2 mg, tabletki powlekane

Olumiant 4 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Olumiant 2 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 2 mg baricytynibu.

Olumiant 4 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 4 mg baricytynibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki).

Olumiant 2 mg tabletki powlekane

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

Olumiant 4 mg tabletki powlekane

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

Tabletki zawierają wgłębienie z obu stron.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia powinna być wdrażana przez lekarzy mających doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.

Dawkowanie

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).

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 porównaniu z monoterapią baricytynibem, stosowanie w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów uprzednio nieleczonych skutkowało zwiększeniem częstości występowania zakażeń. 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 wznawiać 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, bezwzględnej liczby limfocytów (ALC) poniżej $0,5 \times 10^9$ komórek/l i stężenia hemoglobiny poniżej 8 g/dl odnotowano u mniej niż 1% pacjentów 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). 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; później

postępowanie w stosunku do pacjentów powinno być zgodne z międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii. Nie został stwierdzony związek pomiędzy podwyższeniem stężenia lipidów a częstością zapadania na choroby sercowo-naczyniowe i śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

W badaniach klinicznych co najmniej 5- i 10-krotne przekroczenie górnej granicy normy aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) zaobserwowano u mniej niż 1% pacjentów. 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.

Żyłna 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 lub innymi inhibitorami kinaz janusowych (JAK), ponieważ nie można wykluczyć ryzyka skumulowanego działania immunosupresyjnego. 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).

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.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Immunosupresyjne produkty lecznicze

Nie przebadano skojarzenia z biologicznymi DMARDs i innymi inhibitorami JAK. W badaniach klinicznych dotyczących baricytynibu zastosowanie tego leku 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).

Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę baricytynybu

Transportery

W warunkach *in vitro* baricytynyb 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 $AUC_{(0-\infty)}$ baricytynybu, bez zmiany t_{max} i C_{max} baricytynybu. 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 baricytynyb. Należy zachować ostrożność podczas podawania leflunomidu lub teriflunomidu w skojarzeniu z baricytynybem, ponieważ badania interakcji nie zostały przeprowadzone. Jednoczesne stosowanie inhibitorów OAT3 ibuprofenu i diklofenaku może spowodować zwiększenie ekspozycji na baricytynyb. Ze względu na to, że ich potencjał hamujący OAT3 jest mniejszy w porównaniu z probenecydem, nie należy oczekiwać klinicznie istotnych interakcji. Jednoczesne przyjmowanie baricytynybu 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 baricytynybu we krwi.

Enzymy cytochromu P450

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

Związki zmieniające pH soku żołądkowego

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

Możliwy wpływ baricytynybu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Transportery

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

Enzymy cytochromu P450

W klinicznych badaniach farmakologicznych podczas jednoczesnego podawania baricytynybu z substratami dla CYP3A: symwastatyną, etynyloestradiolem lub lewonorgestremem 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 baricytynybu 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

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych, występujących u $\geq 2\%$ pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Olumiant w monoterapii lub w skojarzeniu z klasycznymi DMARDs, należało zwiększenie stężenia cholesterolu LDL (33,6%), zakażenia górnych dróg oddechowych (14,7%) i nudności (2,8%). Do zakażeń zaobserwowanych w trakcie leczenia należały też zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W badaniach klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów produkt leczniczy Olumiant otrzymywało łącznie 3464 pacjentów, co przekłada się na 4214 pacjento-lat ekspozycji na lek. 2166 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 sześciu badań kontrolowanych placebo (997 pacjentów otrzymywało produkt w dawce 4 mg raz na dobę i 1070 pacjentów otrzymywało placebo).

Tabela 2. Działania niepożądane

Przybliżona częstość występowania: Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

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

^a Termin zbiorczy (ostre zapalenie zatok, zapalenie nagłośni, zapalenie krtani, zapalenie gardła i nosa, ból w obrębie jamy ustnej i gardła, zapalenie gardła, zapalenie gardła i migdałków podniebiennych, zapalenie nosa, zapalenie zatok, zapalenie migdałków podniebiennych, zapalenie tchawicy, zakażenie górnych dróg oddechowych).

^b Termin zbiorczy (wyprysk opryszczkowy, opryszczka, zakażenie oka wirusem opryszczki, opryszczka wargowa).

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Nudności

W badaniach 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.

Zakażenia

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

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

W badaniach kontrolowanych 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. W większości przypadków zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych miało charakter bezobjawowy i przejściowy.

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%).

Schemat i częstość występowania zwiększonej aktywności AlAT/AspAT były stabilne w czasie, w tym podczas długotrwałego przedłużenia badania.

Zwiększone stężenie lipidów

Leczenie baricytynibem 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 kontrolowanych badaniach w okresie 16 tygodni obserwowano następującą częstość występowania zdarzeń w przypadku stosowania produktu Olumiant w porównaniu z placebo:

- Cholesterol całkowity $\geq 5,17$ mmol/l: odpowiednio 49,1% i 15,8%
- Cholesterol LDL $\geq 3,36$ mmol/l: odpowiednio 33,6% i 10,3%
- Cholesterol HDL $\geq 1,55$ mmol/l: odpowiednio 42,7% i 13,8%
- Triglicerydy $\geq 5,65$ mmol/l: odpowiednio 0,4% i 0,5%

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.

Fosfokinaza kreatynowa (CPK)

W badaniach kontrolowanych 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 większości przypadków stan ten był przejściowy i nie wymagał przerwania leczenia. W badaniach klinicznych nie odnotowano potwierdzonych przypadków rabdomiolizy. 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 do 16 tygodnia zmniejszenie liczby neutrofilów poniżej 1×10^9 komórek/l odnotowano u 0,3% 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 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. 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, e-mail: ndl@urpl.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

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.

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

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Olumiant, podawanego raz na dobę, zostały ocenione w czterech randomizowanych, wielośrodkowych badaniach III fazy z podwójnie ślepej 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

odpowieź 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.

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 (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.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

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

Inne czynniki wewnętrzne

Masa ciała, płeć, rasa i pochodzenie etniczne nie miały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę baricytynibu. Średni wpływ czynników wewnętrznych na parametry farmakokinetyczne (AUC i C_{max}) mieścił się w granicach międzyosobniczej zmienności

farmakokinetyki baricytynibu. Z tego względu powyższe czynniki nie muszą być uwzględniane przy doborze dawki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

W badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję u szczurów i królików 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**

22 listopada 2019

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