

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Olumiant 1 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 1 mg barycytynibu.

Olumiant 2 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 2 mg barycytynibu.

Olumiant 4 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 4 mg barycytynibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Olumiant 1 mg tabletki powlekane

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

Olumiant 2 mg tabletki powlekane

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

Olumiant 4 mg tabletki powlekane

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

Tabletki zawierają wgłębienie z obu stron.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Barycytynib 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. Barycytynib może być stosowany w

monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (dostępne dane dotyczące możliwości leczenia skojarzonego - patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1).

Atopowe zapalenie skóry

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

Łysienie plackowate

Barycytynib jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiej postaci łysienia plackowatego u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych (patrz punkt 5.1).

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

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

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów

Zalecana dawka barycytynibu wynosi 4 mg raz na dobę. Dawka 2 mg raz na dobę jest zalecana pacjentom z grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, ciężkich niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) i nowotworów złośliwych, pacjentom w wieku 65 lat i starszym oraz pacjentom z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie (patrz punkt 4.4). Dawkę 4 mg raz na dobę można rozważyć u pacjentów, u których nie osiągnięto stałej kontroli aktywności choroby za pomocą dawki 2 mg raz na dobę. Dawkę 2 mg raz na dobę należy rozważyć u pacjentów, u których osiągnięto stałą kontrolę aktywności choroby za pomocą dawki 4 mg raz na dobę i u których można obniżyć dawkę (patrz punkt 5.1).

Atopowe zapalenie skóry

Dorośli

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

dobę należy rozważyć u pacjentów, u których osiągnięto stałą kontrolę aktywności choroby za pomocą dawki 4 mg raz na dobę i u których można obniżyć dawkę (patrz punkt 5.1).

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

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

Dzieci i młodzież (w wieku 2 lat i starsze)

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

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

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

Lysienie plackowate

Dorośli

Zalecana dawka barycetynibu wynosi 4 mg raz na dobę. Dawka 2 mg raz na dobę jest zalecana pacjentom z grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, ciężkich niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) i nowotworów złośliwych, pacjentom w wieku 65 lat i starszym oraz pacjentom z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie (patrz punkt 4.4). Dawkę 4 mg raz na dobę można rozważyć u pacjentów, u których nie osiągnięto stałej kontroli aktywności choroby za pomocą dawki 2 mg raz na dobę. Dawkę 2 mg raz na dobę należy rozważyć u pacjentów, u których osiągnięto stałą kontrolę aktywności choroby za pomocą dawki 4 mg raz na dobę i u których można obniżyć dawkę (patrz punkt 5.1).

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

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

Młodzież (pacjenci w wieku 12 lat i starsi)

U pacjentów o masie ciała 30 kg lub większej zalecana dawka barycetynibu wynosi 4 mg raz na dobę. Informacje dotyczące pacjentów ważących mniej niż 30 kg znajdują się w punkcie 4.2 *Dzieci i młodzież* poniżej. Dawkę 2 mg raz na dobę należy rozważyć u pacjentów, u których uzyskano trwałą kontrolę aktywności choroby stosując dawkę 4 mg raz na dobę i którzy kwalifikują się do obniżenia dawki.

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

W przypadku pacjentów, u których po 36 tygodniach terapii stwierdza się brak korzyści terapeutycznych, należy rozważyć przerwanie leczenia.

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

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

U pacjentów, u których po 12 tygodniach terapii stwierdzi się brak korzyści terapeutycznych, należy rozważyć przerwanie leczenia.

Rozpoczęcie leczenia

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

Zmniejszenie dawki

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

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności barycynyb u dzieci w wieku poniżej 2 lat z atopowym zapaleniem skóry i młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów. Dane nie są dostępne. Informacje dotyczące dawkowania u dzieci w wieku 2 lat i starszych, patrz punkt 4.2 powyżej.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności barycynyb u dzieci z łysieniem plackowatym w wieku poniżej 12 lat lub ważących mniej niż 30 kg. Dane nie są dostępne. Informacje na temat dawkowania u młodzieży w wieku 12 lat i starszej oraz o masie ciała wynoszącej 30 kg lub więcej, patrz punkt 4.2 powyżej.

W przypadku dzieci, które nie są w stanie połknąć tabletek, tabletki można przed podaniem rozpuścić w wodzie (patrz „Alternatywny sposób podawania u dzieci” poniżej). Ewentualnie, można stosować zawiesinę doustną, jeśli jest dostępna.

Sposób podawania

Podanie doustne.

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

Alternatywna metoda podania produktu leczniczego u dzieci

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

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

Ciąża (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

Stosowanie inhibitorów JAK u pacjentów w wieku 65 lat i starszych

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

Zakażenia

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

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

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

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

Gruźlica

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

Zmiany w obrazie morfologicznym krwi

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

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

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

Reaktywacja zakażeń wirusowych

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

Przed rozpoczęciem leczenia barycynybem 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 barycynyb. Nie zaleca się stosowania żywych, atenuowanych szczepionek podczas terapii barycynybem lub tuż przed jej rozpoczęciem. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się, aby

wszyscy pacjenci, a zwłaszcza dzieci i młodzież, mieli wykonane wszystkie szczepienia zgodnie z aktualnymi wytycznymi oraz obowiązującym kalendarzem szczepień.

Lipidy

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

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

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

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

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

Nowotwory

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

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

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

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

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

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

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

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

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

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

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

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

Ciężkie niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE)

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

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

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

Badania laboratoryjne

Tabela 1. Parametry laboratoryjne i wskazówki dotyczące monitorowania

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

Immunosupresyjne produkty lecznicze

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

W przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów ilość danych dotyczących stosowania barycynibu z produktami leczniczymi o silnym działaniu immunosupresyjnym innymi niż metotreksat (np. z azatiopryną, takrolimusem, cyklosporyną) jest ograniczona. Takie skojarzenia należy stosować ostrożnie (patrz punkt 4.5).

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

Nadwrażliwość

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

Zapalenie uchyłków

W badaniach klinicznych oraz w praktyce po wprowadzeniu produktu do obrotu notowano przypadki zapalenia uchyłków i perforacji przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.8). Barycynib należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z chorobą uchyłkową, a szczególnie u pacjentów

przyjmujących jednocześnie długotrwale produkty lecznicze związane ze zwiększonym ryzykiem zapalenia uchyłków: niesteroidowe leki przeciwzapalne, kortykosteroidy i opioidy. Jeśli u pacjenta wystąpią nowe przedmiotowe i podmiotowe objawy brzuszne, należy niezwłocznie przeprowadzić diagnostykę w celu wczesnego wykrycia zapalenia uchyłków lub perforacji przewodu pokarmowego.

Hipoglikemia u pacjentów leczonych z powodu cukrzycy

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Immunosupresyjne produkty lecznicze

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

Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę barycynyb

Transportery

W warunkach *in vitro* barycynyb 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 $AUC_{(0-\infty)}$ barycynyb, bez zmiany t_{max} i C_{max} barycynyb. Z tego powodu u pacjentów przyjmujących inhibitory OAT3 o dużym potencjale hamującym, takie jak probenecyd, zalecaną dawkę barycynyb należy zmniejszyć o połowę (patrz punkt 4.2). Nie przeprowadzono farmakologicznych badań klinicznych z użyciem inhibitorów OAT3 o słabszym potencjale hamującym. Prolek leflunomid natychmiast przekształca się do teriflunomidu, który jest słabym inhibitorem OAT3 przez co może prowadzić do zwiększenia ekspozycji na barycynyb. Należy zachować ostrożność podczas podawania leflunomidu lub teriflunomidu w skojarzeniu z barycynybem, ponieważ badania interakcji nie zostały przeprowadzone. Jednoczesne stosowanie inhibitorów OAT3 ibuprofenu i diklofenaku może spowodować zwiększenie ekspozycji na barycynyb. Ze względu na to, że ich potencjał hamujący OAT3 jest mniejszy w porównaniu z probenecydem, nie należy oczekiwać klinicznie istotnych interakcji. Jednoczesne przyjmowanie barycynyb 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 barycynyb we krwi.

Enzymy cytochromu P450

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

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

Związki zmieniające pH soku żołądkowego

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

Możliwy wpływ barycytynibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Transportery

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

Enzymy cytochromu P450

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

Barycytynib 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 barycytynibem, rodzice powinni zostać poinformowani o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

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

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

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały, że barycytynib 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

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Ocena częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). Częstości występowania zamieszczone w tabeli 2 podano na podstawie skumulowanych danych uzyskanych w badaniach klinicznych u osób dorosłych i (lub) po wprowadzeniu produktu do obrotu z zastosowania produktu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, atopowego zapalenia skóry i łysienia plackowatego, o ile nie wskazano inaczej. W przypadku zanotowania znaczących różnic pomiędzy wskazaniami opisano je w przypisach pod tabelą. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane zostały wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2. Działania niepożądane

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

Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha ^d Nudności ^d	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, c}
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Trądzik ^c	
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 oraz zakrzepicy żył głębokich ustalono na podstawie badań klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów.

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

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

^e W badaniach klinicznych dotyczących łysienia plackowatego często występował wzrost aktywności AspAT ≥ 3 x GGN.

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia żołądka i jelit

W badaniach klinicznych dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów z udziałem pacjentów uprzednio nieleczonych częstość występowania nudności w ciągu 52 tygodni była większa w przypadku terapii skojarzonej metotreksatem i barycynibem (9,3%) niż w przypadku monoterapii metotreksatem (6,2%) i monoterapii barycynibem (4,4%). Na podstawie skumulowanych danych uzyskanych w badaniach klinicznych dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, atopowego zapalenia skóry i łysienia plackowatego nudności najczęściej pojawiały się w ciągu 2 pierwszych tygodni leczenia.

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

Zakażenia

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

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

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

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

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

Zwiększone stężenie lipidów

W skumulowanych danych z badań klinicznych dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, atopowego zapalenia skóry i łysienia plackowatego stosowanie barycyny było związane z zależnym od dawki zwiększeniem stężenia lipidów, w tym cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i cholesterolu lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL). Nie odnotowano zmian w stosunku LDL/HDL. Stężenie lipidów zwiększało się w ciągu 12 tygodni, a następnie utrzymywało na stabilnym poziomie, wyższym niż na początku terapii, również w czasie długotrwałego przedłużenia badania dotyczącego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów. Średnie stężenie cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu LDL zwiększało się aż do upływu 52 tygodni u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry i łysieniem plackowatym. W badaniach klinicznych dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów stosowanie barycyny było związane z zależnym od dawki zwiększeniem stężenia triglicerydów. W badaniach klinicznych dotyczących leczenia atopowego zapalenia skóry i łysienia plackowatego nie stwierdzono zwiększenia stężenia triglicerydów.

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

Fosfokinaza kreatynowa (CPK)

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

W badaniach klinicznych nie odnotowano potwierdzonych przypadków rabdomiolizy.

Neutropenia

Średnia liczba neutrofilów zmniejszyła się po 4 tygodniach, a następnie utrzymywała się na stabilnym w czasie poziomie, niższym niż na początku terapii. Nie wykryto wyraźnego związku między neutropenią a występowaniem ciężkich zakażeń. Jednakże w badaniach klinicznych w odpowiedzi na zmniejszenie ANC < 1 x 10⁹ komórek/l leczenie było przerywane.

Trombocytoza

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

Dzieci i młodzież

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

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

U dzieci leczonych barycynibem w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z okresem odstawienia leczenia z podwójnie ślełą próbą dotyczącym młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (n=82) ból głowy występował bardzo często (11%), a neutropenia $<1\ 000$ komórek/mm³ i zatory płucne występowały często (odpowiednio 2,4%, 1 pacjent; 1,2%, 1 pacjent).

Atopowe zapalenie skóry u dzieci

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

Łysienie plackowate u młodzieży

W badaniu III fazy BRAVE-AA-PEDS jakąkolwiek dawkę barycynibu podano łącznie 245 pacjentom w wieku od 12 do poniżej 18 lat. 85 pacjentów z tej grupy było leczonych dawką 4 mg w okresie leczenia kontrolowanego placebo. Ogólnie rzecz biorąc, profil bezpieczeństwa u pacjentów w wieku młodzieńczym był porównywalny do obserwowanego u osób dorosłych. Trądzik (10,6%) i neutropenia (3,6%) ($<1 \times 10^9$ komórek/l) występowały częściej niż u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory kinazy janusowej (JAK), kod ATC: L04AF02

Mechanizm działania

Barycytynib jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem kinazy janusowej (JAK) 1 i JAK2. W testach badających siłę działania hamującego barycytynibu 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. Barycytynib 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 barycytynibu zdrowym ochotnikom skutkowało zależnym od dawki zahamowaniem fosforylacji białka STAT3 indukowanej interleukiną 6 w krwi pełnej, przy czym najsilniejsze zahamowanie obserwowano po 2 godzinach od podania, a powrót do stanu bliskiego wyjściowemu - po 24 godzinach.

Immunoglobuliny

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

Limfocyty

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

Białko C-reaktywne

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

Kreatynina

W badaniach klinicznych barycytynib po dwóch tygodniach terapii indukował zwiększenie średniego stężenia kreatyniny w surowicy o 3,8 $\mu\text{mol/l}$; zwiększone stężenie utrzymywało się następnie na stałym poziomie. Może to wynikać z faktu hamowania wydzielania kreatyniny w kanalikach nerkowych przez barycytynib. Co za tym idzie, przybliżone wartości współczynnika przesączania kłębuszkowego, wyznaczone na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy, mogą być lekko obniżone bez zaburzenia czynności nerek lub występowania działań niepożądanych związanych z nerkami. W przypadku łysienia plackowatego średnie stężenie kreatyniny w surowicy wzrastało do 52. tygodnia. W przypadku atopowego zapalenia skóry i łysienia plackowatego stosowanie barycytynibu wiązało

się ze zmniejszeniem stężenia cystatyny C (wykorzystywanej także do szacowania prędkości filtracji kłębuszkowej) po 4 tygodniach; nie obserwowano dalszego zmniejszania się tej wartości.

Modele skóry w warunkach in vitro

W przypadku modelu skóry ludzkiej w hodowli *in vitro* poddawanej działaniu cytokin prozapalnych (tj. IL-4, IL-13, IL-31) barycycynib 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 barycycynibu na odpowiedź humoralną na szczepionki inaktywowane oceniono u 106 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych barycycynibem w stałej dawce 2 lub 4 mg, którym podano inaktywowaną szczepionkę przeciwko pneumokokom lub tężcowi. Większość z tych pacjentów (n = 94) było jednocześnie leczonych metotreksatem. W przypadku całej populacji szczepienie przeciwko pneumokokom wywołało zadowalającą odpowiedź immunologiczną IgG u 68% (95% CI: 58,4%, 76,2%) pacjentów. W 43,1% (95% CI: 34%, 52,8%) przypadków uzyskano zadowalającą odpowiedź immunologiczną IgG na szczepienie przeciwko tężcowi.

Skuteczność kliniczna

Reumatoidalne zapalenie stawów

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania barycycynibu, podawanego raz na dobę, zostały ocenione w czterech randomizowanych, wieloośrodkowych badaniach III fazy z podwójnie ślełą próbą z udziałem dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego reumatoidalnym zapaleniem stawów, zdiagnozowanym według kryteriów ACR/EULAR z 2010 r. (Tabela 3). Do badania kwalifikowali się pacjenci, u których stwierdzono przynajmniej 6 tkliwych i 6 obrzękniętych stawów na początku badania. Wszyscy pacjenci, którzy ukończyli te badania, mogli wziąć udział w długotrwałym przedłużeniu badania i kontynuować otrzymywanie produktu przez okres do 7 lat.

Tabela 3. Podsumowanie badań klinicznych

Nazwa badania (Czas trwania)	Populacja (Liczba)	Grupy badawcze	Zebrane parametry oceny końcowej
RA-BEGIN (52 tygodnie)	Nieleczeni uprzednio MTX ¹ (584)	• Barycystynib 4 mg QD • Barycystynib 4 mg QD + MTX • MTX	• Główny punkt końcowy: ACR20 w 24. tygodniu • Funkcjonowanie fizyczne (HAQ-DI) • Progresja widoczna w obrazie radiologicznym (mTSS) • Niska aktywność choroby i remisja (SDAI)
RA-BEAM (52 tygodnie)	MTX-IR ² (1305)	• Barycystynib 4 mg QD • Adalimumab 40 mg SC Q2W • Placebo Wszyscy pacjenci przyjmowali też MTX	• Główny punkt końcowy: ACR20 w 12. tygodniu • Funkcjonowanie fizyczne (HAQ-DI) • Progresja widoczna w obrazie radiologicznym (mTSS) • Niska aktywność choroby i remisja (SDAI) • Poranna sztywność stawów
RA-BUILD (24 tygodnie)	cDMARD-IR ³ (684)	• Barycystynib 4 mg QD • Barycystynib 2 mg QD • Placebo Pacjenci przyjmujący też klasyczne DMARDs⁵, o ile leczenie klasycznymi DMARDs było ustabilizowane na początku badania	• Główny punkt końcowy: ACR20 w 12. tygodniu • Funkcjonowanie fizyczne (HAQ-DI) • Niska aktywność choroby i remisja (SDAI) • Progresja widoczna w obrazie radiologicznym (mTSS) • Poranna sztywność stawów
RA-BEACON (24 tygodnie)	TNFi-IR ⁴ (527)	• Barycystynib 4 mg QD • Barycystynib 2 mg QD • Placebo Pacjenci przyjmujący też klasyczne DMARDs⁵	• Główny punkt końcowy: ACR20 w 12. tygodniu • Funkcjonowanie fizyczne (HAQ-DI) • Niska aktywność choroby i remisja (SDAI)

Wykaz skrótów: IR = niewystarczająca odpowiedź (ang. inadequate responder); QD = raz na dobę; Q2W = raz na 2 tygodnie; SC = podskórnym; 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 sulfasalazyne

Odpowiedź kliniczna

We wszystkich badaniach pacjenci poddani terapii barycystynibem w dawce 4 mg podawanej raz na dobę statystycznie wyraźnie częściej osiągnęli odpowiedź ACR20, ACR50 i ACR70 po 12 tygodniach niż pacjenci otrzymujący placebo, metotreksat (MTX) lub adalimumab (patrz Tabela 4). Czas do rozpoczęcia reakcji był krótki we wszystkich pomiarach, przy czym bardziej znaczące odpowiedzi zaobserwowano już w 1. tygodniu. Zaobserwowano stałe i stabilne wskaźniki odpowiedzi, przy czym

odpowiedź ACR20/50/70 utrzymywała się przez co najmniej 2 lata, łącznie z okresem długookresowego przedłużenia leczenia.

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

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

Remisja i niska aktywność choroby

U statystycznie wyraźnie większego odsetka pacjentów leczonych barycynibem w dawce 4 mg, w porównaniu z placebo lub MTX, po 12 i 24 tygodniach osiągnięto remisję, (wynik $\leq 3,3$ według wskaźnika SDAI i $\leq 2,8$ według wskaźnika CDAI) lub niską aktywność choroby lub remisję (wynik $\leq 3,2$ w skali DAS28-ESR lub DAS28-hsCRP oraz wynik $< 2,6$ w skali DAS28-ESR lub DAS28-hsCRP) (Tabela 4).

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

Tabela 4: Odpowiedź, remisja i funkcjonowanie fizyczne

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

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

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

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

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

Odpowiedź widoczna w obrazie radiologicznym

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

Tabela 5. Zmiany widoczne w obrazie radiologicznym

Badanie	RA-BEGIN Pacjenci nieleczeni uprzednio MTX			RA-BEAM Pacjenci MTX-IR			RA-BUILD Pacjenci cDMARD-IR		
Grupa badawcza	MTX	BARI 4 mg	BARI 4 mg + MTX	PBO ^a	BARI 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg
Zmodyfikowana skala Sharpa, średnia zmiana od rozpoczęcia badania:									
Tydzień 24	0,61	0,39	0,29*	0,90	0,41***	0,33***	0,70	0,33*	0,15**
Tydzień 52	1,02	0,80	0,40**	1,80	0,1***	0,60***			
Odsetek pacjentów bez progresji widocznej w obrazie radiologicznym^b:									
Tydzień 24	68 %	76 %	81 %**	70 %	81 %***	83 %***	74 %	72 %	80 %
Tydzień 52	66 %	69 %	80 %**	70 %	79 %**	81 %**			

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

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

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

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

Odpowiedź związana z funkcjonowaniem fizycznym i wyniki dotyczące zdrowia

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

W badaniach RA-BEAM i RA-BUILD terapia barycynybem w dawce 4 mg skutkowała istotnym skróceniem czasu odczuwania i zmniejszeniem nasilenia porannej sztywności stawów w porównaniu z placebo i adalimumabem; oceny dokonano na podstawie danych zebranych za pomocą elektronicznych dzienników pacjentów.

We wszystkich badaniach u pacjentów otrzymujących barycynyb 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).

Barycynyb w dawce 4 mg vs. 2 mg

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

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

- Po 12 tygodniach: 451/498 (91%) otrzymujących w dalszym ciągu 4 mg vs. 405/498 (81%) po zmniejszeniu dawki do 2 mg ($p \leq 0,001$)
- Po 24 tygodniach: 434/498 (87%) otrzymujących w dalszym ciągu 4 mg vs. 372/498 (75%) po zmniejszeniu dawki do 2 mg ($p \leq 0,001$)
- Po 48 tygodniach: 400/498 (80%) otrzymujących w dalszym ciągu 4 mg vs. 343/498 (69%) po zmniejszeniu dawki do 2 mg ($p \leq 0,001$)
- Po 96 tygodniach: 347/494 (70%) otrzymujących w dalszym ciągu 4 mg vs. 297/496 (60%) po zmniejszeniu dawki do 2 mg ($p \leq 0,001$)

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

Dorośli z atopowym zapaleniem skóry

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania barycetynibu w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidami o działaniu miejscowym (MKS) oceniano w trzech randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo badaniach fazy III trwających 16 tygodni (BREEZE-AD1, -AD2 oraz -AD7). W badaniach wzięło udział 1568 pacjentów z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego definiowanym w następujący sposób: wynik ogólnej oceny dokonywanej przez badacza (ang. Investigator's Global Assessment, IGA) wynoszący ≥ 3 punkty, wynik oceny w skali nasilenia wyprysku (ang. Eczema Area and Severity Index, EASI) wynoszący ≥ 16 punktów oraz powierzchnia ciała objęta zmianami chorobowymi (ang. body surface area, BSA) wynosząca $\geq 10\%$. Pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do badania byli w wieku powyżej 18 lat i wcześniej stwierdzono u nich niewystarczającą odpowiedź na produkty lecznicze o działaniu miejscowym lub nietolerancję takiego leczenia. U pacjentów można było stosować leczenie doraźne (m.in. leki o działaniu miejscowym oraz ogólnoustrojowym); w tym czasie uznawano ich za osoby nieodpowiadające na leczenie. W czasie rozpoczęcia badania BREEZE-AD7 wszyscy pacjenci w ramach leczenia podstawowego stosowali kortykosteroidy o działaniu miejscowym; pacjentom wolno było stosować miejscowo działające inhibitory kalcyneuryny. Wszyscy pacjenci, którzy ukończyli opisane badania, mogli wziąć udział w przedłużonym długoterminowym badaniu (BREEZE AD-3) i kontynuować leczenie przez okres do 4 lat.

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

Charakterystyka wyjściowa

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

Odpowiedź kliniczna

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

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

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

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

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

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

BARI = barycynib

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

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

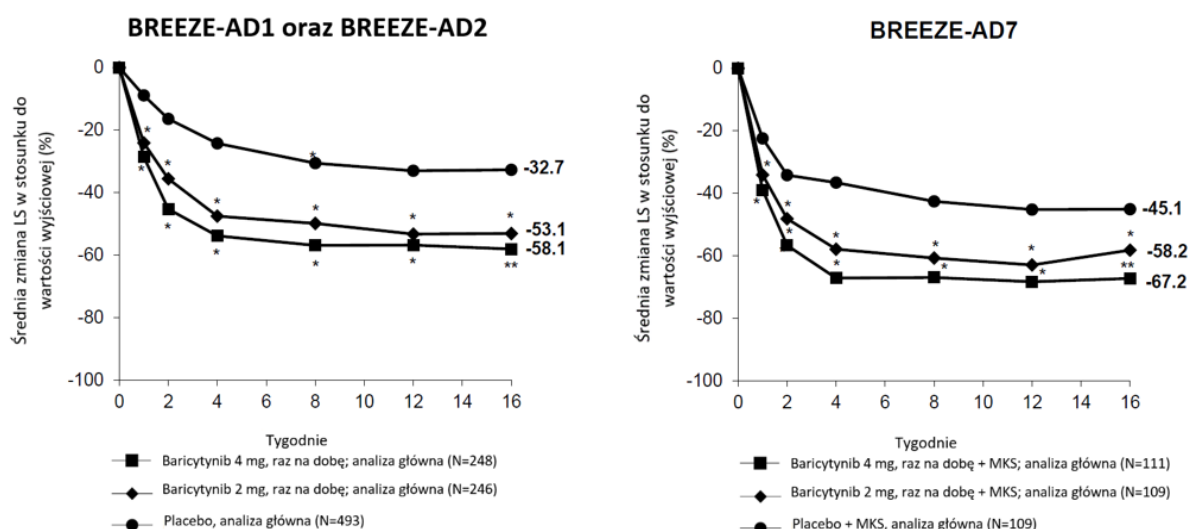
^b Osobę odpowiadającą na leczenie określano jako pacjenta z wynikiem oceny wg IGA wynoszącym 0 („brak zmian”) lub 1 („minimalne zmiany”) wraz ze zmniejszeniem o ≥ 2 punkty wyniku w skali oceny wg IGA (0–4 punktów).

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

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

^e Wszyscy pacjenci stosowali równocześnie kortykosteroidy miejscowe i pacjentom wolno było stosować miejscowo działające inhibitory kalcyneuryny.

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



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

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

Utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie

W celu oceny utrzymywania się odpowiedzi na leczenie 1398 pacjentów leczonych baricytynibem przez okres 16 tygodni w ramach badań BREEZE-AD1 (N=566), 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 4 lat (216 tygodni) łącznego leczenia. Obserwowano utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie u pacjentów, u których po rozpoczęciu stosowania baricytynibu stwierdzono odpowiedź (ocena IGA 0, 1 lub 2).

Stopniowe zmniejszanie dawki

W długoterminowym badaniu kontynuacyjnym BREEZE-AD3, pacjenci, u których skóra była czysta, prawie czysta lub u których choroba przebiegała łagodnie (tj. z wynikiem oceny wg skali IGA wynoszącym 0, 1 lub 2) w trakcie wcześniejszego przyjmowania baricytynibu w dawce 4 mg raz na dobę, zostali ponownie losowo przydzieleni w 52. tygodniu do grupy kontynuującej leczenie w dawce 4 mg raz na dobę lub do grupy otrzymującej dawkę zmniejszoną do 2 mg raz na dobę. Wśród pacjentów, u których zmniejszono dawkę do 2 mg, u 37% wystąpiła odpowiedź w skali IGA 0, 1 lub 2, a u 52% wystąpiła odpowiedź w skali EASI75 w 200. tygodniu. U 47% pacjentów w tej grupie wystąpiła poprawa w skali oceny świądu NRS ≥ 4 punkty w 52. tygodniu, a u 40% w 68. tygodniu. Odsetek pacjentów z nawrotem choroby (IGA ≥ 3) był mniejszy w podgrupie pacjentów z czystą lub prawie czystą skórą (IGA 0 lub 1) na początku zmniejszania dawki. U pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby (IGA ≥ 3) po zmniejszeniu dawki, większość odzyskała kontrolę choroby po ponownym leczeniu baricytynibem w dawce 4 mg.

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) barycynyb 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 skali ADSS), bólu skóry (skala oceny nasilenia bólu NRS), jakości życia (DLQI) i skali oceny zaburzeń lękowych i objawów depresji HADS, bez poprawki na porównania wielokrotne, stwierdzoną po upływie 16 tygodni (patrz tabela 7).

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

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

BARI = Barycynyb

* 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 (ang. least squares);

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

^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).

^e Wszyscy pacjenci stosowali równocześnie kortykosteroidy miejscowe i pacjentom wolno było stosować miejscowo działające inhibitory kalcyneuryny.

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. Pierwszorzędownym 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 barycetynyb 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 = Barycetynyb

* 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).

Dorośli z łysieniem plackowatym

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania barycetynyb podawanego raz na dobę oceniano w jednym badaniu adaptacyjnym fazy II/III (BRAVE-AA1) i jednym badaniu fazy III (BRAVE-AA2). Część badania BRAVE-AA1 stanowiąca III fazę oraz badanie III fazy BRAVE-AA2 były randomizowanymi, trwającymi 36 tygodni badaniami prowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo i fazą kontynuacyjną trwającą maksymalnie 200 tygodni. W obydwu tych badaniach III fazy pacjentów przydzielono drogą randomizacji w stosunku 2:2:3 do grupy otrzymującej placebo, do grupy leczonej barycetynybem w dawce 2 mg lub do grupy leczonej barycetynybem w dawce 4 mg. Do udziału w badaniach kwalifikowali się dorośli mężczyźni w wieku

od 18 do 60 lat oraz dorosłe kobiety w wieku od 18 do 70 lat, u których aktualnie występował trwający od ponad 6 miesięcy epizod ciężkiej postaci łysienia plackowatego (obszar utraty włosów obejmujący $\geq 50\%$ powierzchni owłosionej skóry głowy). Pacjenci, u których obecny epizod trwał ponad 8 lat, nie kwalifikowali się do badań, chyba że w okresie ostatnich 8 lat obserwowano odrastanie włosów w zmienionych chorobowo obszarach owłosionej skóry głowy). Jedynymi dozwolonymi podawanymi jednocześnie lekami stosowanymi w łysieniu plackowatym były: finasteryd (lub inne inhibitory 5-alfa reduktazy), minoksydyl przyjmowany doustnie lub aplikowany miejscowo oraz roztwór oftalmiczny bimatoprostu na porost rzęs, jeśli ich dawki były stałe w chwili przystąpienia pacjenta do badania.

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

Charakterystyka wyjściowa

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

Odpowiedź kliniczna

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

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

Tabela 9. Skuteczność barycetynybu w okresie do 36. tygodnia w badaniach w ujęciu zbiorczym (skumulowana populacja wyodrębniona do analizy skuteczności po 36 tygodniach^{a)}

	Skumulowane dane z badań BRAVE-AA1 (część badania fazy II/III stanowiąca fazę III) i BRAVE-AA2 (badanie III fazy)*		
	Placebo N=345	Barycetynyb w dawce 2 mg N=340	Barycetynyb w dawce 4 mg N=515
SALT ≤ 20 po 36 tygodniach	4,1%	19,7%**	34,0%**
SALT ≤ 20 po 24 tygodniach	3,2%	11,2%	27,4%**

Wynik oceny utraty brwi w skali ClinRO wynoszący 0 lub 1 po 36 tygodniach z poprawą o ≥ 2 punkty w porównaniu z wartością wyjściową ^b	3,8%	15,8%	33,0%**
Wynik oceny utraty rzęs w skali ClinRO wynoszący 0 lub 1 po 36 tygodniach z poprawą o ≥ 2 punkty w porównaniu z wartością wyjściową ^b	4,3%	12,0%	33,9%**
Zmiana wskaźnika Skindex-16 przystosowanego do oceny domeny emocjonalnej łysienia plackowatego, wartość średnia (SE) ^c	-11,33 (1,768)	-19,89 (1,788)	-23,81 (1,488)
Zmiana wskaźnika Skindex-16 przystosowanego do oceny domeny funkcjonalnej łysienia plackowatego, wartość średnia (SE) ^c	-9,26 (1,605)	-13,68 (1,623)	-16,93 (1,349)

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

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

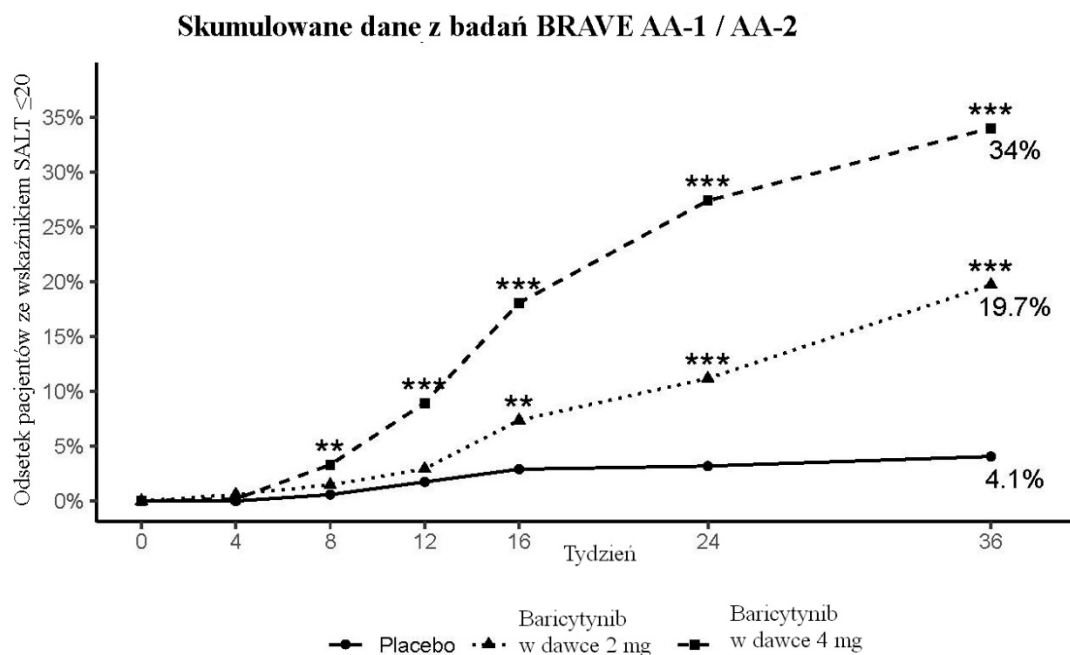
* Wyniki zbiorczej analizy są zgodne z wynikami poszczególnych badań

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

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

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

Rycina 2: Odsetek pacjentów ze wskaźnikiem SALT wynoszącym ≤ 20 w okresie do tygodnia 36



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

Skuteczność w okresie do 52. tygodnia

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

Badanie cząstkowe dotyczące zmniejszenia dawki

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

Młdzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

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

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

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

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

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

Charakterystyka wyjściowa

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

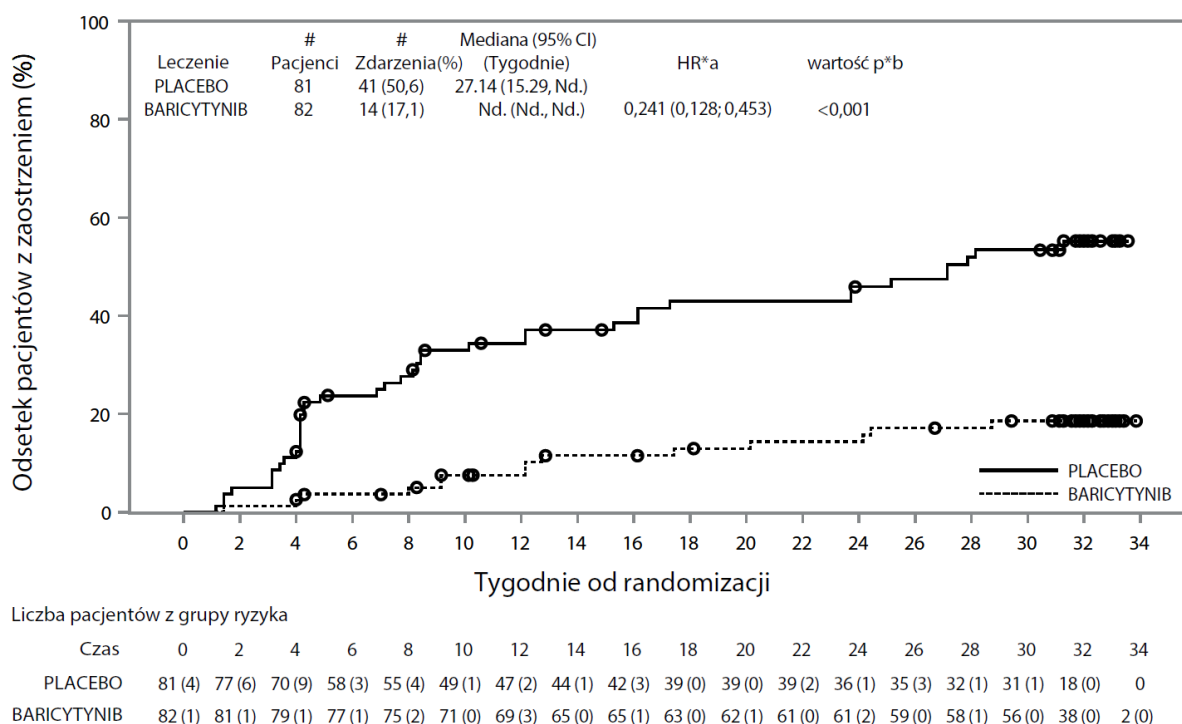
Średnia wieku w badaniu JUVE-BASIS wynosiła 13 lat (odchylenie standardowe 3,40), a 69,1% uczestników stanowiły osoby płci żeńskiej. Liczba pacjentów w poszczególnych grupach wiekowych przedstawiała się następująco: 2 do <6 lat: n=6; 6 do <9 lat: n=9; 9 do <12 lat: n=30; oraz 12 do <18 lat: n=175.

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

Odpowiedź kliniczna

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

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



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

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

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

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

Atopowe zapalenie skóry u dzieci

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

wynoszącej 1 mg, 2 mg lub 4 mg u dorosłych pacjentów z AZS). Badanie obejmuje wciąż trwającą fazę długoterminowej kontynuacji leczenia przez okres do 4 lat.

Charakterystyka wyjściowa

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

Odpowiedź kliniczna

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

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

Tabela 10. Skuteczność barycynibu u dzieci i młodzieży w tygodniu 16^a

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

BARY = barycynib; PBO = placebo.

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

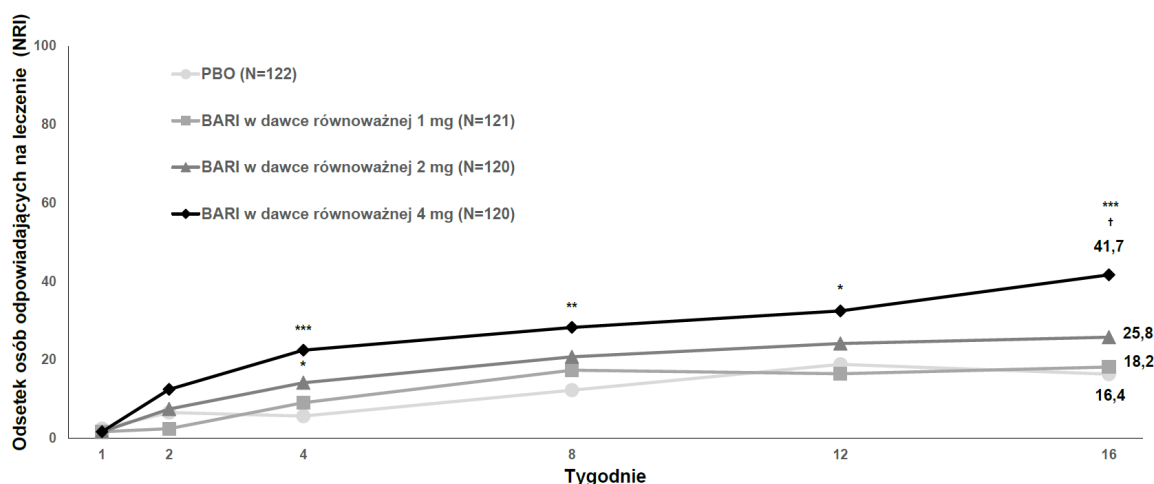
^a Grupa pacjentów wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT) (wszyscy pacjenci poddani randomizacji)

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

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

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

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



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

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

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

Młodzież z łysieniem plackowatym

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania barycytynibu podawanego raz na dobę oceniano w pojedynczym, podwójnie zaślepionym, randomizowanym, kontrolowanym placebo, trwającym 36 tygodni badaniu fazy III (BRAVE-AA-PEDS). Pacjentów przydzielono drogą randomizacji w stosunku 1:1:1 do grupy otrzymującej placebo, do grupy otrzymującej barycytynib w dawce 2 mg lub do grupy otrzymującej barycytynib w dawce 4 mg. Do udziału w badaniu kwalifikowali się pacjenci w wieku od 12 do poniżej 18 lat, ważący co najmniej 30 kg, u których aktualnie występował epizod ciężkiej postaci łysienia plackowatego trwający ponad sześć miesięcy (obszar utraty włosów obejmujący $\geq 50\%$ powierzchni owłosionej skóry głowy). Pacjenci, u których obecny epizod trwał ponad 8 lat, nie kwalifikowali się do badania, chyba że w okresie ostatnich 8 lat obserwowano odrastanie włosów w zmienionych chorobowo obszarach owłosionej skóry głowy. Jedynymi dozwolonymi podawanymi jednocześnie lekami stosowanymi w łysieniu plackowatym były: minoksydyl przyjmowany doustnie lub aplikowany miejscowo oraz roztwór bimatoprostu w kroplach do oczu na porost rzęs, jeśli ich dawki były stałe w chwili przystąpienia pacjenta do badania. Badanie obejmuje wciąż trwającą fazę długoterminowej kontynuacji leczenia przez okres do 2 lat.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w tym badaniu był odsetek osób, u których po 36 tygodniach uzyskano wartość wskaźnika nasilenia choroby SALT (ang. Severity of Alopecia Tool) wynoszącą ≤ 20 (co najmniej 80% powierzchni owłosionej skóry głowy pokrytej włosami). Dodatkowo w badaniu oceniano wypadanie brwi i rzęs na podstawie szacunków lekarza przy użyciu 4-punktowej skali (ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss™, ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss™).

Charakterystyka wyjściowa

Do kontrolowanej placebo części badania BRAVE-AA-PEDS z udziałem młodzieży włączono 257 pacjentów w wieku młodzieńczym. We wszystkich grupach terapeutycznych średni wiek uczestników wynosił 14,7 roku, a 49% pacjentów stanowiły osoby płci żeńskiej. Średni czas trwania łysienia plackowatego, licząc od daty jego wystąpienia, wynosił 6,4 roku, a średni czas trwania aktualnego epizodu łysienia wynosił 3,2 roku. Mediana wartości wskaźnika SALT wynosiła 100 (co równa się utracie włosów na 100% powierzchni owłosionej skóry głowy), a u około 54% pacjentów stwierdzono łysienie obejmujące także inne okolice ciała (alopecia universalis). U 65% pacjentów występowała w punkcie wyjścia istotna lub całkowita utrata brwi, a u 57% stwierdzono istotną lub całkowitą utratę rzęs na podstawie wyników oceny w skali ClinRO dla brwi i rzęs wynoszących 2 lub 3 punkty. U wszystkich pacjentów przed włączeniem do badania stosowano co najmniej jeden lek z powodu łysienia plackowatego, a u 52% co najmniej jeden lek układowy. W czasie trwania badania tylko 3,1% pacjentów zgłosiło przyjmowanie równocześnie dopuszczonych do obrotu leków stosowanych w łysieniu plackowatym.

Odpowiedź kliniczna

Wskaźnik SALT ≤ 20 uzyskano po 36 tygodniach u istotnie większego odsetka pacjentów przydzielonych drogą randomizacji do grupy leczonej barycynibem podawanym w dawce 4 mg raz na dobę w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, przy czym poprawę odnotowano już w 12. tygodniu. Konsekwentną skuteczność barycynibu w dawce 4 mg zaobserwowano w przypadku wszystkich kluczowych drugorzędowych punktów końcowych (Tabela 11), co potwierdzono w liczbach na podstawie oceny większości drugorzędowych punktów końcowych, w tym wyników zgłaszanych przez lekarzy i pacjentów. Rycina 5 przedstawia odsetek pacjentów, u których uzyskano wskaźnik SALT ≤ 20 w okresie do 36 tygodni.

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

Tabela 11. Skuteczność barycynibu u pacjentów w wieku młodzieńczym do 36. tygodnia leczenia

	BRAVE-AA-PEDS		
	Placebo N=88	Barycynib w dawce 2 mg N=84	Barycynib w dawce 4 mg N=85
SALT ≤ 20 po 36 tygodniach	4,5%	27,4%**	42,4%**
SALT ≤ 20 po 24 tygodniach	3,4%	16,7%**	31,8%**
SALT ≤ 10 po 36 tygodniach	2,3%	21,4%**	36,5%**
Wynik oceny utraty brwi w skali ClinRO wynoszący 0 lub 1 po 36 tygodniach z poprawą o ≥ 2 punkty w porównaniu z wartością wyjściową ^a	0%	24,1%*	50,0%*
Wynik oceny utraty rzęs w skali ClinRO wynoszący 0 lub 1 po 36 tygodniach z poprawą o ≥ 2 punkty w porównaniu z wartością wyjściową ^a	14,0%	25,5%	42,9%*
Zmiana wskaźnika Skindex-16 przystosowanego do oceny domeny emocjonalnej łysienia plackowatego, LSM (SE) ^b	-3,98 (2,63)	-12,87 (2,55)*	-18,22 (2,60)*

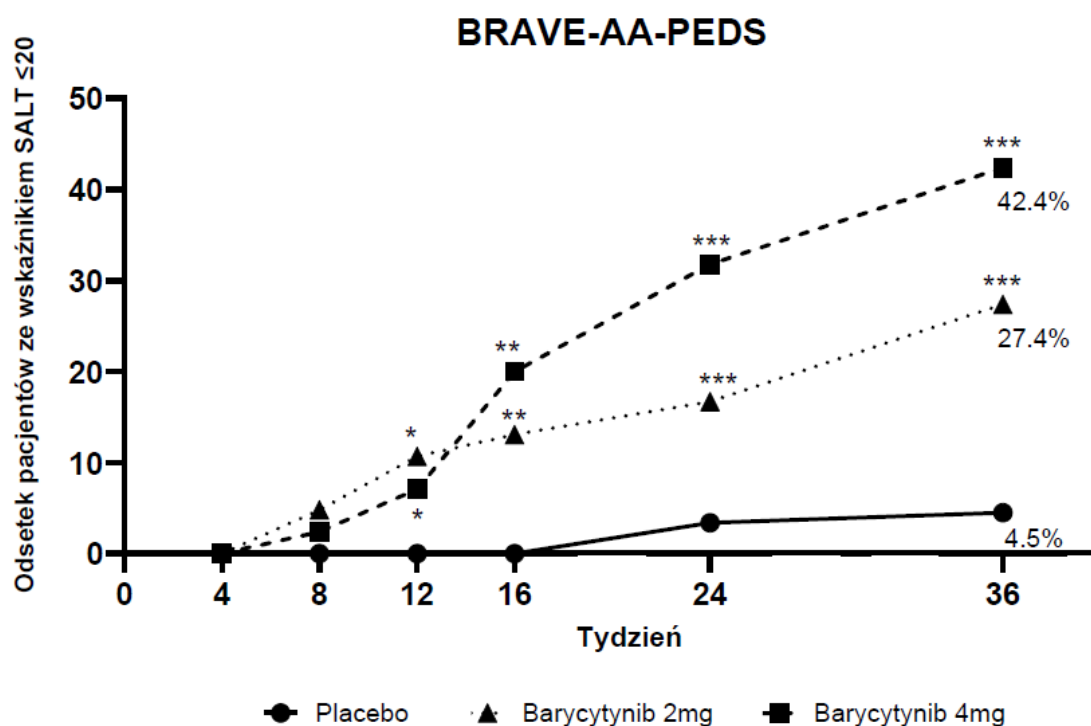
ClinRO (ang. clinician-reported outcome) = wynik leczenia oceniany przez lekarza; LSM (ang. least square mean) = średnia wyliczona metodą najmniejszych kwadratów; SE (ang. standard error) = błąd standardowy.

* Wartość istotna statystycznie w porównaniu z placebo z korektą nieuwzględniającą liczby weryfikowanych hipotez. ** Wartość istotna statystycznie w porównaniu z placebo z korektą uwzględniającą liczbę weryfikowanych hipotez.

^a Pacjenci z wynikiem oceny utraty brwi w skali ClinRO wynoszącym ≥ 2 w punkcie wyjścia: 60 (placebo), 54 (barycetynyb 2 mg), 54 (barycetynyb 4 mg). Pacjenci z wynikiem oceny utraty rzęs w skali ClinRO wynoszącym ≥ 2 w punkcie wyjścia: 50 (placebo), 47 (barycetynyb 2 mg), 49 (barycetynyb 4 mg). W obydwu przypadkach użyto 4-punktowej skali odpowiedzi ClinRO, w której wartość 0 oznaczała brak utraty włosów, a wartość 3 wskazywała na brak zauważalnych brwi/rzęs.

^b Liczebność prób uwzględnionych w analizie wskaźnika Skindex-16 przystosowanego do oceny łysienia plackowatego po 36 tygodniach wynosiła n=87 (placebo), 84 (barycetynyb 2 mg), 85 (barycetynyb 4 mg).

Rycina 5: Odsetek pacjentów w wieku młodzieńczym ze wskaźnikiem SALT wynoszącym ≤ 20 w okresie do tygodnia 36



* Wartość p dla barycetynybu w porównaniu z placebo $\leq 0,05$; ** Wartość p dla barycetynybu w porównaniu z placebo $\leq 0,01$; *** Wartość p dla barycetynybu w porównaniu z placebo $\leq 0,001$.

Dzieci i młodzież

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

Skuteczność barycetynybu w dawce do 12 mg/dobę oceniano u 71 pacjentów z przewlekłą atypową dermatozą neutrofilową z lipodystrofią i podwyższoną temperaturą (CANDLE, n=10), objawami chorobowymi związanymi z CANDLE (CANDLE RC, n=9), powiązaną ze stymulatorem genu interferonu waskulopatią z początkiem w okresie niemowlęcym (SAVI, n=8), młodzieńczym zapaleniem skórno-mięśniowym (JDM, n=5) i zespołem Aicardiego-Goutièresa (AGS, n=39). Całkowita liczba pacjento-lat ekspozycji (PYE) wyniosła 251. Ze względu na braki metodologiczne

nie można było wyciągnąć jednoznacznych wniosków na temat skuteczności stosowania barycynibu u tych pacjentów. Chociaż wzorce bezpieczeństwa wykazywały podobieństwa do wzorców bezpieczeństwa we wskazaniach u osób dorosłych, częstość występowania działań niepożądanych była na ogół wyższa. Zaobserwowano trzy zgony w populacji AGS; nie jest jasne czy te zgony były związane z leczeniem barycynibem.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania barycynibu oceniano u 29 pacjentów w wieku od 2 do <18 lat z czynnym zapaleniem błony naczyniowej oka związanym z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów lub przewlekłym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka z dodatnim wynikiem przeciwciał. MTX-IR (n = 10) przypisano do barycynibu (n = 5) lub adalimumabu (n = 5); bDMARD-IR (n = 19) wszyscy zostali przydzieleni do leczenia barycynibem. Barycynib podawano w dawce 2 mg raz na dobę u pacjentów w wieku od 2 do <9 lat i 4 mg raz na dobę u pacjentów w wieku od 9 do <18 lat, adalimumab podawano w dawce 20 mg (<30 kg) lub 40 mg (≥30 kg) raz na dwa tygodnie.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

Po podaniu doustnym barycynib jest szybko wchłaniany, średni t_{max} wynosi w przybliżeniu 1 h (zakres 0,5-3,0 h), a biodostępność bezwzględna - około 79% (CV = 3,94%). W badaniach farmakokinetyki na podstawie wartości AUC i C_{max} wykazano biorównoważność barycynibu w tabletkach i w postaci zawiesiny doustnej.

Jednoczesne przyjęcie pokarmu z tabletkami zmniejszało stężenie leku we krwi o 14%, wartość C_{max} o 18%, a wartość t_{max} o 0,5 h. Podobnie, podanie zawiesiny doustnej jednocześnie z pokarmem powodowało zmniejszenie wartości C_{max} o 33%, a wartości t_{max} o 2 godziny w porównaniu ze stanem na czczo. Przyjmowanie leku z pokarmem nie wywoływało klinicznie istotnego wpływu na jego stężenie we krwi.

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 i MATE2-K w klinicznie istotnych stężeniach.

Eliminacja

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

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

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

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

Zaburzenia czynności nerek

Wykazano, że stężenie barycyny 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 barycyny. Nie badano stosowania barycyny 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

Farmakokinetyka u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Okres półtrwania u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do mniej niż 18 lat wynosił od 8 do 9 godzin.

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

Ekspozycja u dzieci i młodzieży o masie ciała od 10 do < 20 kg i od 20 do < 30 kg: U pacjentów o masie ciała od 10 do < 20 kg ze średnią wieku 5,1 roku (zakres 2,0-8,0 lat) średnia wartość i CV%

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

Farmakokinetyka u dzieci i młodzieży z atopowym zapaleniem skóry

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

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

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

Farmakokinetyka u młodzieży z łysieniem plackowatym

Średni okres półtrwania u młodzieży w wieku od 12 do poniżej 18 lat wynosił około 10 godzin.

Ekspozycja ustrojowa u młodzieży w wieku od 12 do poniżej 18 lat o masie ciała ≥30 kg: W grupie pacjentów o masie ciała ≥30 kg ze średnią wieku 14,7 roku (przedział 12,0-18,0 lat) średnia wartość oraz CV% dla AUC i $C_{\max}$ wynosiły odpowiednio 334 h*ng/ml (45%) i 52,9 ng/ml (23%).

Inne czynniki wewnętrzne

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

W łączonym badaniu płodności na samcach i samicach szczurów barycynib zmniejszał ogólną zdolność reprodukcyjną (zmniejszał płodność i częstość zapłodnień). U samic stwierdzono zmniejszoną liczbę ciałek żółtych i miejsc zagnieżdżenia, zwiększoną częstość utraty zarodka przed

zagnieżdżeniem i (lub) niepożądanych oddziaływań na przeżycie zarodków wewnątrz macicy. Ponieważ badanie histopatologiczne nie wykazało wpływu leku na spermatogenezę i nie zaobserwowano punktów końcowych dotyczących nasienia/spermy u samców, zmniejszona ogólna zdolność reprodukcyjna była prawdopodobnie skutkiem powyższych efektów u samic.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

celuloza mikrokrystaliczna
kroskarmeloza sodowa
magnezu stearynian
mannitol

Otoczka

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Olumiant 1 mg, tabletki powlekane

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

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

Olumiant 2 mg i 4 mg, tabletki powlekane

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

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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

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

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

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Olumiant 1 mg tabletki powlekane

EU/1/16/1170/017

EU/1/16/1170/018

EU/1/16/1170/019

Olumiant 2 mg tabletki powlekane

EU/1/16/1170/001

EU/1/16/1170/002

EU/1/16/1170/003

EU/1/16/1170/004

EU/1/16/1170/005

EU/1/16/1170/006

EU/1/16/1170/007

EU/1/16/1170/008

Olumiant 4 mg tabletki powlekane

EU/1/16/1170/009
EU/1/16/1170/010
EU/1/16/1170/011
EU/1/16/1170/012
EU/1/16/1170/013
EU/1/16/1170/014
EU/1/16/1170/015
EU/1/16/1170/016

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

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 listopada 2021

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

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olumiant 2 mg/ml zawiesina doustna

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mililitr zawiesiny doustnej zawiera 2 mg barycytnibu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każdy mililitr zawiesiny doustnej zawiera:

2,09 mg benzoesu sodu (E211)

105 mg sorbitolu (E420)

0,24 mg alkoholu benzylowego (E1519)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina doustna

Zawiesina wodna barwy białej do prawie białej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Barycytnib 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. Barycytnib 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

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

Łysienie plackowate

Barycytnib jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiej postaci łysienia plackowatego u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych (patrz punkt 5.1).

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

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

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

W tabeli poniżej podano dawki zawiesiny doustnej dla określonych schematów dawkowania.

Schemat dawkowania	Zawiesina doustna
2 mg	1 ml
4 mg	2 ml

Uwaga: tabletki dostępne są dla pacjentów, którzy są w stanie je połknąć.

Jeżeli z jakiegokolwiek powodu nie zostanie podana cała ilość zawiesiny, należy poczekać do pory podania kolejnej zaplanowanej dawki.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Zalecana dawka barycetynybu wynosi 4 mg raz na dobę. Dawka 2 mg raz na dobę jest zalecana pacjentom z grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, ciężkich niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) i nowotworów złośliwych, pacjentom w wieku 65 lat i starszym oraz pacjentom z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie (patrz punkt 4.4). Dawkę 4 mg raz na dobę można rozważyć u pacjentów, u których nie osiągnięto stałej kontroli aktywności choroby za pomocą dawki 2 mg raz na dobę. Dawkę 2 mg raz na dobę należy rozważyć u pacjentów, u których osiągnięto stałą kontrolę aktywności choroby za pomocą dawki 4 mg raz na dobę i u których można obniżyć dawkę (patrz punkt 5.1).

Atopowe zapalenie skóry

Dorośli

Zalecana dawka barycetynybu wynosi 4 mg raz na dobę. Dawka 2 mg raz na dobę jest zalecana pacjentom z grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, ciężkich niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) i nowotworów złośliwych, pacjentom w wieku 65 lat i starszym oraz pacjentom z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie (patrz punkt 4.4). Dawkę 4 mg raz na dobę można rozważyć u pacjentów, u których nie osiągnięto stałej kontroli aktywności choroby za pomocą dawki 2 mg raz na dobę. Dawkę 2 mg raz na dobę należy rozważyć u pacjentów, u których osiągnięto stałą kontrolę aktywności choroby za pomocą dawki 4 mg raz na dobę i u których można obniżyć dawkę (patrz punkt 5.1).

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

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

Dzieci i młodzież (w wieku 2 lat i starsze)

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

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

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

Łysienie plackowate

Dorośli

Zalecana dawka barycynyb wynosi 4 mg raz na dobę. Dawka 2 mg raz na dobę jest zalecana pacjentom z grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, ciężkich niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) i nowotworów złośliwych, pacjentom w wieku 65 lat i starszym oraz pacjentom z przewlekłymi lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie (patrz punkt 4.4). Dawkę 4 mg raz na dobę można rozważyć u pacjentów, u których nie osiągnięto stałej kontroli aktywności choroby za pomocą dawki 2 mg raz na dobę. Dawkę 2 mg raz na dobę należy rozważyć u pacjentów, u których osiągnięto stałą kontrolę aktywności choroby za pomocą dawki 4 mg raz na dobę i u których można obniżyć dawkę (patrz punkt 5.1).

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

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

Młodzież (pacjenci w wieku 12 lat i starsi)

U pacjentów o masie ciała 30 kg lub większej zalecana dawka barycynyb wynosi 4 mg raz na dobę. Informacje dotyczące pacjentów ważących mniej niż 30 kg znajdują się w punkcie 4.2 *Dzieci i młodzież* poniżej. Dawkę 2 mg raz na dobę należy rozważyć u pacjentów, u których uzyskano trwałą kontrolę aktywności choroby stosując dawkę 4 mg raz na dobę i którzy kwalifikują się do obniżenia dawki.

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

W przypadku pacjentów, u których po 36 tygodniach terapii stwierdza się brak korzyści terapeutycznych, należy rozważyć przerwanie leczenia.

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

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

U pacjentów, u których po 12 tygodniach terapii stwierdza się brak korzyści terapeutycznych, należy rozważyć przerwanie leczenia.

Rozpoczęcie leczenia

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

Zmniejszenie dawki

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

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności barycynybenu u dzieci w wieku poniżej 2 lat z atopowym zapaleniem skóry i młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów. Dane nie są dostępne. Informacje dotyczące dawkowania u dzieci w wieku 2 lat i starszych, patrz punkt 4.2 powyżej.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności barycynybenu u dzieci z łysieniem plackowatym w wieku poniżej 12 lat lub ważących mniej niż 30 kg. Dane nie są dostępne. Informacje na temat dawkowania u młodzieży w wieku 12 lat i starszej oraz o masie ciała wynoszącej 30 kg lub więcej, patrz punkt 4.2 powyżej.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Zawiesinę doustną barycynybenu o stężeniu 2 mg/ml podaje się doustnie podczas posiłku lub niezależnie od posiłków i można ją przyjmować o dowolnej porze dnia. W razie potrzeby zawiesinę doustną można mieszać z niewielką ilością (np. jedną łyżeczką lub 5 ml) mleka, soku pomarańczowego lub wody i natychmiast spożyć. Aby mieć pewność, że podawana jest cała dawka, należy przepłukać pojemnik niewielką ilością (np. jedną łyżeczką lub 5 ml) tego samego płynu i natychmiast spożyć.

Adapter do butelki dołączony do opakowania produktu należy przed pierwszym użyciem mocno wcisnąć do szyjki butelki i pozostawić w miejscu przez cały czas używania butelki. Przed każdym użyciem należy energicznie wstrząsać butelką przez co najmniej 10 sekund. Jeśli butelka nie jest

ruszana przez czas dłuższy niż 15 minut, należy nią ponownie wstrząsnąć. Należy umieścić strzykawkę z podziałką w adapterze do butelki i pobrać dawkę z odwróconej butelki tak, by znacznik podziałki mililitrowej zrównał się z dolną częścią kołnierza strzykawki. Po każdym użyciu należy ponownie zamknąć butelkę zakrętką. Nalać wody do kubeczka i wypłukać strzykawkę, napełniając ją wodą z kubeczka i wypychając wodę na zewnątrz.

Przepisaną dawkę można podać przez zgłębnik do żywienia dojelitowego. Aby zapewnić podanie odpowiedniej dawki, należy przepłukać zgłębnik wodą przed i po podaniu zawiesiny doustnej.

Instrukcje dotyczące przygotowania produktu leczniczego przed podaniem przez zgłębnik do żywienia dojelitowego, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

Ciąża (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

Stosowanie inhibitorów JAK u pacjentów w wieku 65 lat i starszych

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

Zakażenia

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

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

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

Ogólnie częstość występowania zakażeń u osób w podeszłym wieku oraz u chorych na cukrzycę jest większa, dlatego należy zachować ostrożność w przypadku leczenia osób w podeszłym wieku

i pacjentów z cukrzycą. U pacjentów w wieku powyżej 65 lat barycynib należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia.

Gruźlica

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

Zmiany w obrazie morfologicznym krwi

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

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

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

Reaktywacja zakażeń wirusowych

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

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

Lipidy

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

w stosunku do pacjentów powinno być zgodne z międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

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

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

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

Nowotwory

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

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

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

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

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

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

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

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

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

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

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

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

Ciężkie niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE)

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

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

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

Badania laboratoryjne

Tabela 1. Parametry laboratoryjne i wskazówki dotyczące monitorowania

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

Immunosupresyjne produkty lecznicze

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

W przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów ilość danych dotyczących stosowania barycynibu z produktami leczniczymi o silnym działaniu immunosupresyjnym innymi niż metotreksat (np. z azatiopryną, takrolimusem, cyklosporyną) jest ograniczona. Takie skojarzenia należy stosować ostrożnie (patrz punkt 4.5).

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

Nadwrażliwość

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

Zapalenie uchyłków

W badaniach klinicznych oraz w praktyce po wprowadzeniu produktu do obrotu notowano przypadki zapalenia uchyłków i perforacji przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.8). Barycynib należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z chorobą uchyłkową, a szczególnie u pacjentów

przyjmujących jednocześnie długotrwale produkty lecznicze związane ze zwiększonym ryzykiem zapalenia uchyłków: niesteroidowe leki przeciwzapalne, kortykosteroidy i opioidy. Jeśli u pacjenta wystąpią nowe przedmiotowe i podmiotowe objawy brzuszne, należy niezwłocznie przeprowadzić diagnostykę w celu wczesnego wykrycia zapalenia uchyłków lub perforacji przewodu pokarmowego.

Hipoglikemia u pacjentów leczonych z powodu cukrzycy

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Sodu benzoesan

Ten produkt leczniczy zawiera 2,09 mg benzoesanu sodu w każdym mililitrze.

Sorbitol

Ten produkt leczniczy zawiera 105 mg sorbitolu w każdym mililitrze. Sorbitol jest źródłem fruktozy. Należy wziąć pod uwagę efekt addytywny jednocześnie podawanych produktów zawierających sorbitol (lub fruktozę) oraz sorbitolu (lub fruktozy) spożywanego z pokarmem. Zawartość sorbitolu w produktach leczniczych stosowanych doustnie może wpływać na biodostępność podawanych równocześnie innych produktów leczniczych stosowanych doustnie. Nie należy podawać tego produktu leczniczego pacjentom z dziedziczną nietolerancją fruktozy (ang. hereditary fructose intolerance, HFI).

Alkohol benzylowy

Ten produkt leczniczy zawiera 0,24 mg alkoholu benzylowego w każdym mililitrze. U małych dzieci ryzyko jest zwiększone ze względu na kumulowanie się alkoholu benzylowego.

Sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Immunosupresyjne produkty lecznicze

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

Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę barycynyb

Transportery

W warunkach *in vitro* barycynyb 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 $AUC_{(0-\infty)}$ barycynyb, bez zmiany t_{max} i C_{max} barycynyb. Z tego powodu u pacjentów przyjmujących inhibitory OAT3 o dużym potencjale hamującym, takie jak probenecyd, zalecaną dawkę barycynyb należy zmniejszyć

o połowę (patrz punkt 4.2). Nie przeprowadzono farmakologicznych badań klinicznych z użyciem inhibitorów OAT3 o słabszym potencjale hamującym. Prolek leflunomid natychmiast przekształca się do teriflunomidu, który jest słabym inhibitorem OAT3 przez co może prowadzić do zwiększenia ekspozycji na barycetynyb. Należy zachować ostrożność podczas podawania leflunomidu lub teriflunomidu w skojarzeniu z barycetynybem, ponieważ badania interakcji nie zostały przeprowadzone. Jednoczesne stosowanie inhibitorów OAT3 ibuprofenu i diklofenaku może spowodować zwiększenie ekspozycji na barycetynyb. Ze względu na to, że ich potencjał hamujący OAT3 jest mniejszy w porównaniu z probenecydem, nie należy oczekiwać klinicznie istotnych interakcji. Jednoczesne przyjmowanie barycetynybu i cyklosporyny (inhibitora Pgp/BCRP) lub metotreksatu (substratu dla kilku transporterów, w tym OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 i MRP4) nie miało klinicznie istotnego wpływu na stężenie barycetynybu we krwi.

Enzymy cytochromu P450

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

Związki zmieniające pH soku żołądkowego

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

Możliwy wpływ barycetynybu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Transportery

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

Enzymy cytochromu P450

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

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

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Ocena częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). Częstości występowania zamieszczone w tabeli 2 podano na podstawie skumulowanych danych uzyskanych w badaniach klinicznych u osób dorosłych i (lub) po wprowadzeniu produktu do obrotu z zastosowania produktu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, atopowego zapalenia skóry i łysienia plackowatego, o ile nie wskazano inaczej. W przypadku zanotowania znaczących różnic pomiędzy wskazaniami opisano je w przypisach pod tabelą. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane zostały wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych	Zapalenie płuc ^d Półpasiec ^b Zakażenia dróg moczowych Zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit Opryszczka Zapalenie mieszków włosowych ^g	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Trombocytoza > 600 x 10 ⁹ komórek/l ^{a, d}	Neutropenia < 1 x 10 ⁹ komórek/l ^a
Zaburzenia układu immunologicznego			Obrzęk twarzy Pokrzywka
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipercholesterolemia ^a		Hipertriglicerydemia ^a
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy	
Zaburzenia naczyniowe			Zakrzepica żył głębokich ^b
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Zatorowość płucna ^f
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha ^d Nudności ^d	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, e}
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka Trądzik ^c	
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 oraz zakrzepicy żył głębokich ustalono na podstawie badań klinicznych dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów.

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

^d W badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry nudności i zwiększenie aktywności ALT do wartości ≥3 x GGN występowały niezbyt często. W badaniach klinicznych dotyczących łysienia plackowatego ból brzucha występował niezbyt często. W badaniach klinicznych dotyczących atopowego zapalenia skóry i łysienia plackowatego zapalenie płuc i nadpłytkowość (>600 x 10⁹ komórek/l) występowały niezbyt często.

^e W badaniach klinicznych dotyczących łysienia plackowatego często występował wzrost aktywności AspAT ≥3 x GGN.

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia żołądka i jelit

W badaniach klinicznych dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów z udziałem pacjentów uprzednio nieleczonych częstość występowania nudności w ciągu 52 tygodni była większa w przypadku terapii skojarzonej metotreksatem i barycynibem (9,3%) niż w przypadku monoterapii metotreksatem (6,2%) i monoterapii barycynibem (4,4%). Na podstawie skumulowanych danych uzyskanych w badaniach klinicznych dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, atopowego zapalenia skóry i łysienia plackowatego nudności najczęściej pojawiały się w ciągu 2 pierwszych tygodni leczenia.

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

Zakażenia

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

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

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

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

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

Zwiększone stężenie lipidów

W skumulowanych danych z badań klinicznych dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, atopowego zapalenia skóry i łysienia plackowatego stosowanie barycynibu było związane z zależnym od dawki zwiększeniem stężenia lipidów, w tym cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i cholesterolu lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL). Nie odnotowano zmian w stosunku LDL/HDL. Stężenie lipidów zwiększało się w ciągu 12 tygodni, a następnie utrzymywało na stabilnym poziomie, wyższym niż na początku terapii, również w czasie długotrwałego przedłużenia badania dotyczącego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów. Średnie stężenie cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu LDL zwiększało się aż do upływu 52 tygodni u pacjentów z atopowym

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

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

Fosfokinaza kreatynowa (CPK)

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

W badaniach klinicznych nie odnotowano potwierdzonych przypadków rabdomiolizy.

Neutropenia

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

Trombocytoza

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

Dzieci i młodzież

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

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

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

Atopowe zapalenie skóry u dzieci

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

Łysienie plackowate u młodzieży

W badaniu III fazy BRAVE-AA-PEDS jakąkolwiek dawkę barycyny podano łącznie 245 pacjentom w wieku od 12 do poniżej 18 lat. 85 pacjentów z tej grupy było leczonych dawką 4 mg w okresie leczenia kontrolowanego placebo. Ogólnie rzecz biorąc, profil bezpieczeństwa u pacjentów w wieku młodzieńczym był porównywalny do obserwowanego u osób dorosłych. Trądzik (10,6%) i neutropenia (3,6%) ($< 1 \times 10^9$ komórek/l) występowały częściej niż u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory kinazy janusowej (JAK), kod ATC: L04AF02

Mechanizm działania

Barycetynib jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem kinazy janusowej (JAK) 1 i JAK2. W testach badających siłę działania hamującego barycetynibu 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. Barycetynib 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 barycetynibu zdrowym ochotnikom skutkowało zależnym od dawki zahamowaniem fosforylacji białka STAT3 indukowanej interleukiną 6 w krwi pełnej, przy czym najsilniejsze zahamowanie obserwowano po 2 godzinach od podania, a powrót do stanu bliskiego wyjściowemu - po 24 godzinach.

Immunoglobuliny

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

Limfocyty

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

Białko C-reaktywne

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

Kreatynina

W badaniach klinicznych barycynib po dwóch tygodniach terapii indukował zwiększenie średniego stężenia kreatyniny w surowicy o 3,8 $\mu\text{mol/l}$; zwiększone stężenie utrzymywało się następnie na stałym poziomie. Może to wynikać z faktu hamowania wydzielania kreatyniny w kanalikach nerkowych przez barycynib. Co za tym idzie, przybliżone wartości współczynnika przesączania kłębuszkowego, wyznaczone na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy, mogą być lekko obniżone bez zaburzenia czynności nerek lub występowania działań niepożądanych związanych z nerkami. W przypadku łysienia plackowatego średnie stężenie kreatyniny w surowicy wzrastało do 52. tygodnia. W przypadku atopowego zapalenia skóry i łysienia plackowatego stosowanie barycynibu wiązało się ze zmniejszeniem stężenia cystatyny C (wykorzystywanej także do szacowania prędkości filtracji kłębuszkowej) po 4 tygodniach; nie obserwowano dalszego zmniejszania się tej wartości.

Modele skóry w warunkach in vitro

W przypadku modelu skóry ludzkiej w hodowli *in vitro* poddawanej działaniu cytokin prozapalnych (tj. IL-4, IL-13, IL-31) barycynib 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 barycynibu na odpowiedź humoralną na szczepionki inaktywowane oceniono u 106 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych barycynibem w stałej dawce 2 lub 4 mg, którym podano inaktywowaną szczepionkę przeciwko pneumokokom lub tężcowi. Większość z tych pacjentów ($n = 94$) było jednocześnie leczonych metotreksatem. W przypadku całej populacji szczepienie przeciwko pneumokokom wywołało zadowalającą odpowiedź immunologiczną IgG u 68% (95% CI: 58,4%, 76,2%) pacjentów. W 43,1% (95% CI: 34%, 52,8%) przypadków uzyskano zadowalającą odpowiedź immunologiczną IgG na szczepienie przeciwko tężcowi.

Skuteczność kliniczna

Reumatoidalne zapalenie stawów

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania barycynibu, podawanego raz na dobę, zostały ocenione w czterech randomizowanych, wieloośrodkowych badaniach III fazy z podwójnie ślepą próbą z udziałem dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego reumatoidalnym zapaleniem stawów, zdiagnozowanym według kryteriów ACR/EULAR z 2010 r. (Tabela 3). Do badania kwalifikowali się pacjenci, u których stwierdzono przynajmniej 6 tkliwych i 6 obrzękniętych stawów na początku badania. Wszyscy pacjenci, którzy ukończyli te badania, mogli wziąć udział w długotrwałym przedłużeniu badania i kontynuować otrzymywanie produktu przez okres do 7 lat.

Tabela 3. Podsumowanie badań klinicznych

Nazwa badania (Czas trwania)	Populacja (Liczba)	Grupy badawcze	Zebrane parametry oceny końcowej
RA-BEGIN (52 tygodnie)	Nieleczeni uprzednio MTX ¹ (584)	• Barycytynib 4 mg QD • Barycytynib 4 mg QD + MTX • MTX	• Główny punkt końcowy: ACR20 w 24. tygodniu • Funkcjonowanie fizyczne (HAQ-DI) • Progresja widoczna w obrazie radiologicznym (mTSS) • Niska aktywność choroby i remisja (SDAI)
RA-BEAM (52 tygodnie)	MTX-IR ² (1305)	• Barycytynib 4 mg QD • Adalimumab 40 mg SC Q2W • Placebo Wszyscy pacjenci przyjmowali też MTX	• Główny punkt końcowy: ACR20 w 12. tygodniu • Funkcjonowanie fizyczne (HAQ-DI) • Progresja widoczna w obrazie radiologicznym (mTSS) • Niska aktywność choroby i remisja (SDAI) • Poranna sztywność stawów
RA-BUILD (24 tygodnie)	cDMARD-IR ³ (684)	• Barycytynib 4 mg QD • Barycytynib 2 mg QD • Placebo Pacjenci przyjmujący też klasyczne DMARDs⁵, o ile leczenie klasycznymi DMARDs było ustabilizowane na początku badania	• Główny punkt końcowy: ACR20 w 12. tygodniu • Funkcjonowanie fizyczne (HAQ-DI) • Niska aktywność choroby i remisja (SDAI) • Progresja widoczna w obrazie radiologicznym (mTSS) • Poranna sztywność stawów
RA-BEACON (24 tygodnie)	TNFi-IR ⁴ (527)	• Barycytynib 4 mg QD • Barycytynib 2 mg QD • Placebo Pacjenci przyjmujący też klasyczne DMARDs⁵	• Główny punkt końcowy: ACR20 w 12. tygodniu • Funkcjonowanie fizyczne (HAQ-DI) • Niska aktywność choroby i remisja (SDAI)

Wykaz skrótów: IR = niewystarczająca odpowiedź (ang. inadequate responder); QD = raz na dobę; Q2W = raz na 2 tygodnie; SC = podskórnie; 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 barycytynibem w dawce 4 mg podawanej raz na dobę statystycznie wyraźnie częściej osiągnęli odpowiedź ACR20, ACR50 i ACR70 po 12 tygodniach niż pacjenci otrzymujący placebo, metotreksat (MTX) lub adalimumab (patrz Tabela 4). Czas do rozpoczęcia reakcji był krótki we wszystkich pomiarach, przy czym bardziej znaczące odpowiedzi zaobserwowano już w 1. tygodniu. Zaobserwowano stałe i stabilne wskaźniki odpowiedzi, przy czym

odpowiedź ACR20/50/70 utrzymywała się przez co najmniej 2 lata, łącznie z okresem długookresowego przedłużenia leczenia.

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

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

Remisja i niska aktywność choroby

U statystycznie wyraźnie większego odsetka pacjentów leczonych barycynibem w dawce 4 mg, w porównaniu z placebo lub MTX, po 12 i 24 tygodniach osiągnięto remisję, (wynik $\leq 3,3$ według wskaźnika SDAI i $\leq 2,8$ według wskaźnika CDAI) lub niską aktywność choroby lub remisję (wynik $\leq 3,2$ w skali DAS28-ESR lub DAS28-hsCRP oraz wynik $< 2,6$ w skali DAS28-ESR lub DAS28-hsCRP) (Tabela 4).

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

Tabela 4: Odpowiedź, remisja i funkcjonowanie fizyczne

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

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

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

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

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

Odpowiedź widoczna w obrazie radiologicznym

Wpływ barycynibu na progresję uszkodzenia strukturalnego stawów był oceniany radiologicznie w badaniach RA-BEGIN, RA-BEAM i RA-BUILD, oraz poddany ocenie przy użyciu zmodyfikowanej

skali Sharpa (mTSS) i jej składowych, punktacji dla nadżerek i punktacji dla zwężenia szpary stawowej.

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

Tabela 5. Zmiany widoczne w obrazie radiologicznym

Badanie	RA-BEGIN Pacjenci nieleczeni uprzednio MTX			RA-BEAM Pacjenci MTX-IR			RA-BUILD Pacjenci cDMARD-IR		
Grupa badawcza	MTX	BARI 4 mg	BARI 4 mg + MTX	PBO ^a	BARI 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg
Zmodyfikowana skala Sharpa, średnia zmiana od rozpoczęcia badania:									
Tydzień 24	0,61	0,39	0,29*	0,90	0,41***	0,33***	0,70	0,33*	0,15**
Tydzień 52	1,02	0,80	0,40**	1,80	0,1***	0,60***			
Odsetek pacjentów bez progresji widocznej w obrazie radiologicznym^b:									
Tydzień 24	68 %	76 %	81 %**	70 %	81 %***	83 %***	74 %	72 %	80 %
Tydzień 52	66 %	69 %	80 %**	70 %	79 %**	81 %**			

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

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

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

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

Odpowiedź związana z funkcjonowaniem fizycznym i wyniki dotyczące zdrowia

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

W badaniach RA-BEAM i RA-BUILD terapia barycetynybem w dawce 4 mg skutkowała istotnym skróceniem czasu odczuwania i zmniejszeniem nasilenia porannej sztywności stawów w porównaniu z placebo i adalimumabem; oceny dokonano na podstawie danych zebranych za pomocą elektronicznych dzienników pacjentów.

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

Barycetynyb w dawce 4 mg vs. 2 mg

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

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

- Po 12 tygodniach: 451/498 (91%) otrzymujących w dalszym ciągu 4 mg vs. 405/498 (81%) po zmniejszeniu dawki do 2 mg ($p \leq 0,001$)
- Po 24 tygodniach: 434/498 (87%) otrzymujących w dalszym ciągu 4 mg vs. 372/498 (75%) po zmniejszeniu dawki do 2 mg ($p \leq 0,001$)
- Po 48 tygodniach: 400/498 (80%) otrzymujących w dalszym ciągu 4 mg vs. 343/498 (69%) po zmniejszeniu dawki do 2 mg ($p \leq 0,001$)
- Po 96 tygodniach: 347/494 (70%) otrzymujących w dalszym ciągu 4 mg vs. 297/496 (60%) po zmniejszeniu dawki do 2 mg ($p \leq 0,001$)

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

Dorośli z atopowym zapaleniem skóry

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania barycetynibu w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidami o działaniu miejscowym (MKS) oceniano w trzech randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo badaniach fazy III trwających 16 tygodni (BREEZE-AD1, -AD2 oraz -AD7). W badaniach wzięło udział 1568 pacjentów z atopowym zapaleniem skóry o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego definiowanym w następujący sposób: wynik ogólnej oceny dokonywanej przez badacza (ang. Investigator's Global Assessment, IGA) wynoszący ≥ 3 punkty, wynik oceny w skali nasilenia wyprysku (ang. Eczema Area and Severity Index, EASI) wynoszący ≥ 16 punktów oraz powierzchnia ciała objęta zmianami chorobowymi (ang. body surface area, BSA) wynosząca $\geq 10\%$. Pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do badania byli w wieku powyżej 18 lat i wcześniej stwierdzono u nich niewystarczającą odpowiedź na produkty lecznicze o działaniu miejscowym lub nietolerancję takiego leczenia. U pacjentów można było stosować leczenie doraźne (m.in. leki o działaniu miejscowym oraz ogólnoustrojowym); w tym czasie uznawano ich za osoby nieodpowiadające na leczenie. W czasie rozpoczęcia badania BREEZE-AD7 wszyscy pacjenci w ramach leczenia podstawowego stosowali kortykosteroidy o działaniu miejscowym; pacjentom wolno było stosować miejscowo działające inhibitory kalcyneuryny. Wszyscy pacjenci, którzy ukończyli opisane badania, mogli wziąć udział w przedłużonym długoterminowym badaniu (BREEZE AD-3) i kontynuować leczenie przez okres do 4 lat.

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

Charakterystyka wyjściowa

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

Odpowiedź kliniczna

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

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

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

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

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

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

BARI = barycynib

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

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

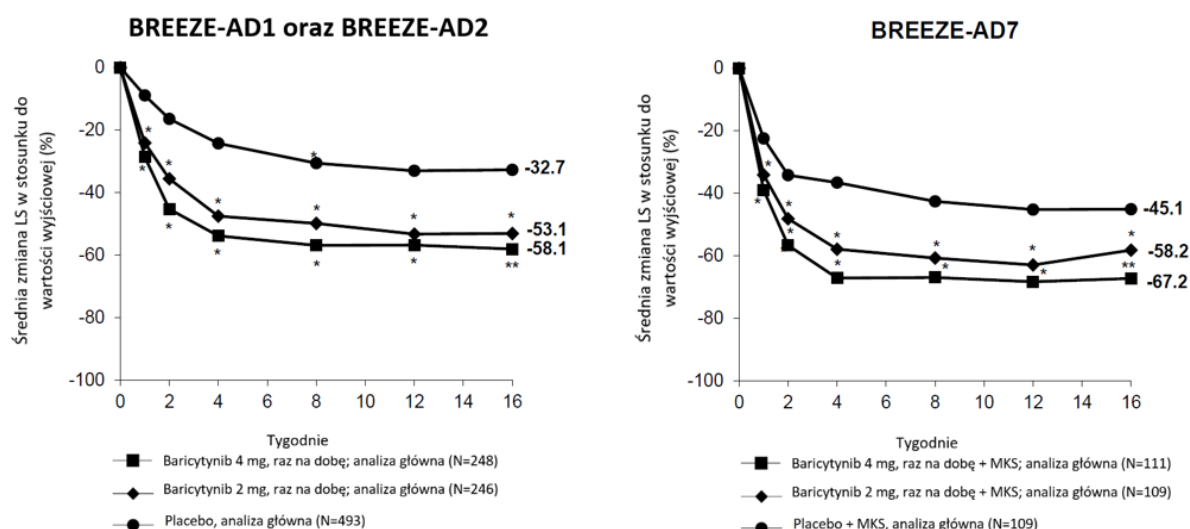
^b Osobę odpowiadającą na leczenie określano jako pacjenta z wynikiem oceny wg IGA wynoszącym 0 („brak zmian”) lub 1 („minimalne zmiany”) wraz ze zmniejszeniem o ≥ 2 punkty wyniku w skali oceny wg IGA (0–4 punktów).

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

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

^e Wszyscy pacjenci stosowali równocześnie kortykosteroidy miejscowe i pacjentom wolno było stosować miejscowo działające inhibitory kalcyneuryny.

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



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

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

Utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie

W celu oceny utrzymywania się odpowiedzi na leczenie 1398 pacjentów leczonych baricytynibem przez okres 16 tygodni w ramach badań BREEZE-AD1 (N=566), 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 4 lat (216 tygodni) łącznego leczenia. Obserwowano utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie u pacjentów, u których po rozpoczęciu stosowania baricytynibu stwierdzono odpowiedź (ocena IGA 0, 1 lub 2).

Stopniowe zmniejszanie dawki

W długoterminowym badaniu kontynuacyjnym BREEZE-AD3, pacjenci, u których skóra była czysta, prawie czysta lub u których choroba przebiegała łagodnie (tj. z wynikiem oceny wg skali IGA wynoszącym 0, 1 lub 2) w trakcie wcześniejszego przyjmowania baricytynibu w dawce 4 mg raz na dobę, zostali ponownie losowo przydzieleni w 52. tygodniu do grupy kontynuującej leczenie w dawce 4 mg raz na dobę lub do grupy otrzymującej dawkę zmniejszoną do 2 mg raz na dobę. Wśród pacjentów, u których zmniejszono dawkę do 2 mg, u 37% wystąpiła odpowiedź w skali IGA 0, 1 lub 2, a u 52% wystąpiła odpowiedź w skali EASI75 w 200. tygodniu. U 47% pacjentów w tej grupie wystąpiła poprawa w skali oceny świądu NRS ≥ 4 punkty w 52. tygodniu, a u 40% w 68. tygodniu. Odsetek pacjentów z nawrotem choroby (IGA ≥ 3) był mniejszy w podgrupie pacjentów z czystą lub prawie czystą skórą (IGA 0 lub 1) na początku zmniejszania dawki. U pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby (IGA ≥ 3) po zmniejszeniu dawki, większość odzyskała kontrolę choroby po ponownym leczeniu baricytynibem w dawce 4 mg.

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) barycynyb 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 skali ADSS), bólu skóry (skala oceny nasilenia bólu NRS), jakości życia (DLQI) i skali oceny zaburzeń lękowych i objawów depresji HADS, bez poprawki na porównania wielokrotne, stwierdzoną po upływie 16 tygodni (patrz tabela 7).

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

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

BARI = Barycynyb

* 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 (ang. least squares);

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

^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).

^e Wszyscy pacjenci stosowali równocześnie kortykosteroidy miejscowe i pacjentom wolno było stosować miejscowo działające inhibitory kalcyneuryny.

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. Pierwszorzędownym 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 barycycynibu 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 = Barycycynib

* 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).

Dorośli z łysieniem plackowatym

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania barycycynibu podawanego raz na dobę oceniano w jednym badaniu adaptacyjnym fazy II/III (BRAVE-AA1) i jednym badaniu fazy III (BRAVE-AA2). Część badania BRAVE-AA1 stanowiąca III fazę oraz badanie III fazy BRAVE-AA2 były randomizowanymi, trwającymi 36 tygodni badaniami prowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo i fazą kontynuacyjną trwającą maksymalnie 200 tygodni. W obydwu tych badaniach III fazy pacjentów przydzielono drogą randomizacji w stosunku 2:2:3 do grupy otrzymującej placebo, do grupy leczonej barycycynibem w dawce 2 mg lub do grupy leczonej barycycynibem w dawce 4 mg. Do udziału w badaniach kwalifikowali się dorośli mężczyźni w wieku

od 18 do 60 lat oraz dorosłe kobiety w wieku od 18 do 70 lat, u których aktualnie występował trwający od ponad 6 miesięcy epizod ciężkiej postaci łysienia plackowatego (obszar utraty włosów obejmujący $\geq 50\%$ powierzchni owłosionej skóry głowy). Pacjenci, u których obecny epizod trwał ponad 8 lat, nie kwalifikowali się do badań, chyba że w okresie ostatnich 8 lat obserwowano odrastanie włosów w zmienionych chorobowo obszarach owłosionej skóry głowy). Jedynymi dozwolonymi podawanymi jednocześnie lekami stosowanymi w łysieniu plackowatym były: finasteryd (lub inne inhibitory 5-alfa reduktazy), minoksydyl przyjmowany doustnie lub aplikowany miejscowo oraz roztwór oftalmiczny bimatoprostu na porost rzęs, jeśli ich dawki były stałe w chwili przystąpienia pacjenta do badania.

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

Charakterystyka wyjściowa

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

Odpowiedź kliniczna

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

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

Tabela 9. Skuteczność barycetynybu w okresie do 36. tygodnia w badaniach w ujęciu zbiorczym (skumulowana populacja wyodrębniona do analizy skuteczności po 36 tygodniach^{a)}

	Skumulowane dane z badań BRAVE-AA1 (część badania fazy II/III stanowiąca fazę III) i BRAVE-AA2 (badanie III fazy)*		
	Placebo N=345	Barycetynyb w dawce 2 mg N=340	Barycetynyb w dawce 4 mg N=515
SALT ≤ 20 po 36 tygodniach	4,1%	19,7%**	34,0%**
SALT ≤ 20 po 24 tygodniach	3,2%	11,2%	27,4%**

Wynik oceny utraty brwi w skali ClinRO wynoszący 0 lub 1 po 36 tygodniach z poprawą o ≥ 2 punkty w porównaniu z wartością wyjściową ^b	3,8%	15,8%	33,0%**
Wynik oceny utraty rzęs w skali ClinRO wynoszący 0 lub 1 po 36 tygodniach z poprawą o ≥ 2 punkty w porównaniu z wartością wyjściową ^b	4,3%	12,0%	33,9%**
Zmiana wskaźnika Skindex-16 przystosowanego do oceny domeny emocjonalnej łysienia plackowatego, wartość średnia (SE) ^c	-11,33 (1,768)	-19,89 (1,788)	-23,81 (1,488)
Zmiana wskaźnika Skindex-16 przystosowanego do oceny domeny funkcjonalnej łysienia plackowatego, wartość średnia (SE) ^c	-9,26 (1,605)	-13,68 (1,623)	-16,93 (1,349)

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

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

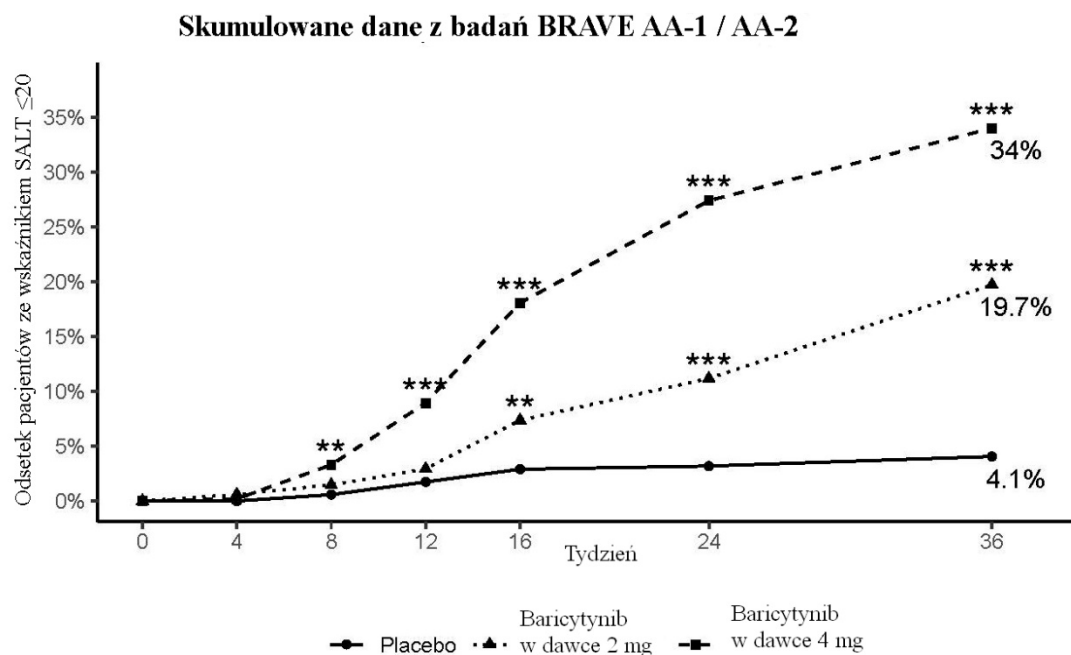
* Wyniki zbiorczej analizy są zgodne z wynikami poszczególnych badań

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

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

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

Rycina 2: Odsetek pacjentów ze wskaźnikiem SALT wynoszącym ≤ 20 w okresie do tygodnia 36



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

Skuteczność w okresie do 52. tygodnia

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

Badanie cząstkowe dotyczące zmniejszenia dawki

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

Młdzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

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

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

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

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

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

Charakterystyka wyjściowa

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

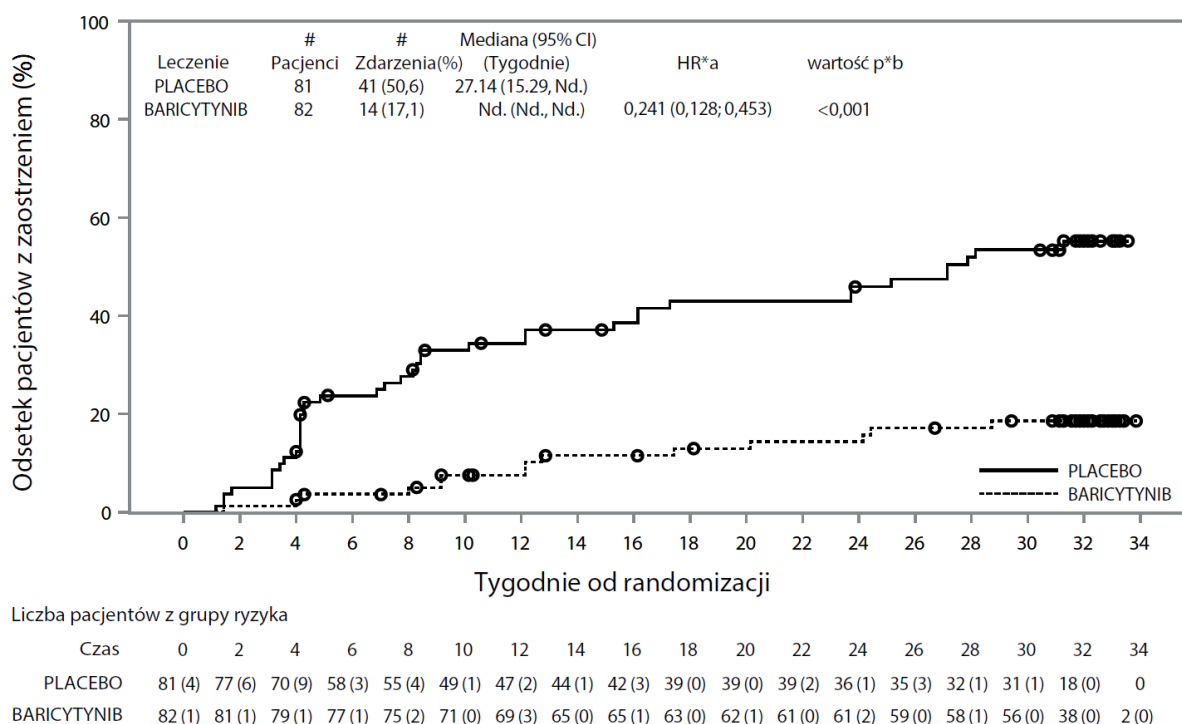
Średnia wieku w badaniu JUVE-BASIS wynosiła 13 lat (odchylenie standardowe 3,40), a 69,1% uczestników stanowiły osoby płci żeńskiej. Liczba pacjentów w poszczególnych grupach wiekowych przedstawiała się następująco: 2 do <6 lat: n=6; 6 do <9 lat: n=9; 9 do <12 lat: n=30; oraz 12 do <18 lat: n=175.

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

Odpowiedź kliniczna

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

Rycina 3. Czas do zaostrenia choroby w okresie odstawienia leczenia z podwójnie ślełą próbą



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

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

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

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

Atopowe zapalenie skóry u dzieci

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

wynoszącej 1 mg, 2 mg lub 4 mg u dorosłych pacjentów z AZS). Badanie obejmuje wciąż trwającą fazę długoterminowej kontynuacji leczenia przez okres do 4 lat.

Charakterystyka wyjściowa

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

Odpowiedź kliniczna

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

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

Tabela 10. Skuteczność barycetynybu u dzieci i młodzieży w tygodniu 16^a

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

BARY = barycetynyb; PBO = placebo.

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

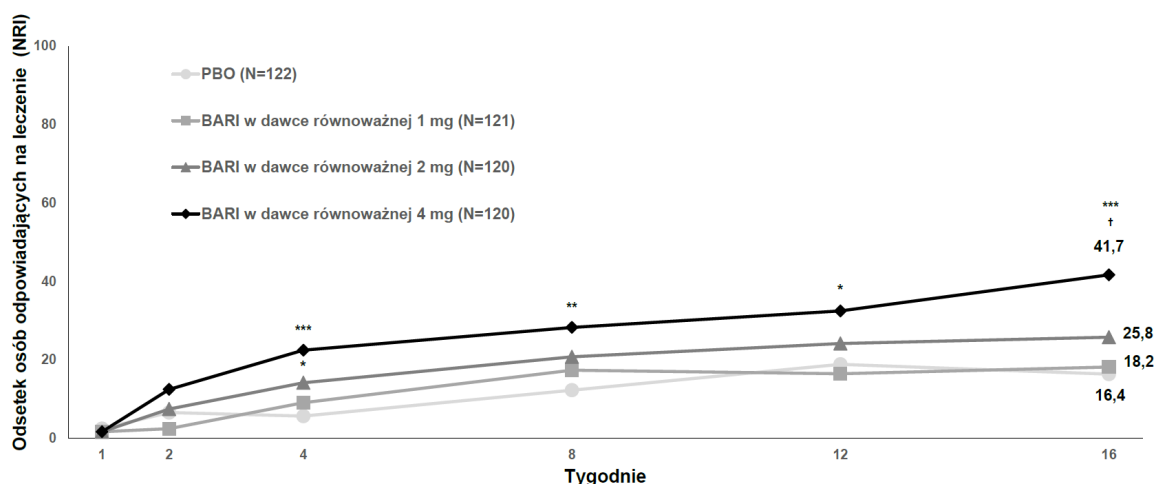
^a Grupa pacjentów wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT) (wszyscy pacjenci poddani randomizacji)

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

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

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

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



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

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

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

Młodzież z łysieniem plackowatym

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania barycytynibu podawanego raz na dobę oceniano w pojedynczym, podwójnie zaślepionym, randomizowanym, kontrolowanym placebo, trwającym 36 tygodni badaniu fazy III (BRAVE-AA-PEDS). Pacjentów przydzielono drogą randomizacji w stosunku 1:1:1 do grupy otrzymującej placebo, do grupy otrzymującej barycytynib w dawce 2 mg lub do grupy otrzymującej barycytynib w dawce 4 mg. Do udziału w badaniu kwalifikowali się pacjenci w wieku od 12 do poniżej 18 lat, ważący co najmniej 30 kg, u których aktualnie występował epizod ciężkiej postaci łysienia plackowatego trwający ponad sześć miesięcy (obszar utraty włosów obejmujący $\geq 50\%$ powierzchni owłosionej skóry głowy). Pacjenci, u których obecny epizod trwał ponad 8 lat, nie kwalifikowali się do badania, chyba że w okresie ostatnich 8 lat obserwowano odrastanie włosów w zmienionych chorobowo obszarach owłosionej skóry głowy. Jedynymi dozwolonymi podawanymi jednocześnie lekami stosowanymi w łysieniu plackowatym były: minoksydyl przyjmowany doustnie lub aplikowany miejscowo oraz roztwór bimatoprostu w kroplach do oczu na porost rzęs, jeśli ich dawki były stałe w chwili przystąpienia pacjenta do badania. Badanie obejmuje wciąż trwającą fazę długoterminowej kontynuacji leczenia przez okres do 2 lat.

Pierwszorzędnym punktem końcowym w tym badaniu był odsetek osób, u których po 36 tygodniach uzyskano wartość wskaźnika nasilenia choroby SALT (ang. Severity of Alopecia Tool) wynoszącą ≤ 20 (co najmniej 80% powierzchni owłosionej skóry głowy pokrytej włosami). Dodatkowo w badaniu oceniano wypadanie brwi i rzęs na podstawie szacunków lekarza przy użyciu 4-punktowej skali (ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss™, ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss™).

Charakterystyka wyjściowa

Do kontrolowanej placebo części badania BRAVE-AA-PEDS z udziałem młodzieży włączono 257 pacjentów w wieku młodzieńczym. We wszystkich grupach terapeutycznych średni wiek uczestników wynosił 14,7 roku, a 49% pacjentów stanowiły osoby płci żeńskiej. Średni czas trwania łysienia plackowatego, licząc od daty jego wystąpienia, wynosił 6,4 roku, a średni czas trwania aktualnego epizodu łysienia wynosił 3,2 roku. Mediana wartości wskaźnika SALT wynosiła 100 (co równa się utracie włosów na 100% powierzchni owłosionej skóry głowy), a u około 54% pacjentów stwierdzono łysienie obejmujące także inne okolice ciała (alopecia universalis). U 65% pacjentów występowała w punkcie wyjścia istotna lub całkowita utrata brwi, a u 57% stwierdzono istotną lub całkowitą utratę rzęs na podstawie wyników oceny w skali ClinRO dla brwi i rzęs wynoszących 2 lub 3 punkty. U wszystkich pacjentów przed włączeniem do badania stosowano co najmniej jeden lek z powodu łysienia plackowatego, a u 52% co najmniej jeden lek układowy. W czasie trwania badania tylko 3,1% pacjentów zgłosiło przyjmowanie równocześnie dopuszczonych do obrotu leków stosowanych w łysieniu plackowatym.

Odpowiedź kliniczna

Wskaźnik SALT ≤ 20 uzyskano po 36 tygodniach u istotnie większego odsetka pacjentów przydzielonych drogą randomizacji do grupy leczonej barycynibem podawanym w dawce 4 mg raz na dobę w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, przy czym poprawę odnotowano już w 12. tygodniu. Konsekwentną skuteczność barycynibu w dawce 4 mg zaobserwowano w przypadku wszystkich kluczowych drugorzędowych punktów końcowych (Tabela 11), co potwierdzono w liczbach na podstawie oceny większości drugorzędowych punktów końcowych, w tym wyników zgłaszanych przez lekarzy i pacjentów. Rycina 5 przedstawia odsetek pacjentów, u których uzyskano wskaźnik SALT ≤ 20 w okresie do 36 tygodni.

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

Tabela 11. Skuteczność barycynibu u pacjentów w wieku młodzieńczym do 36. tygodnia leczenia

	BRAVE-AA-PEDS		
	Placebo N=88	Barycynib w dawce 2 mg N=84	Barycynib w dawce 4 mg N=85
SALT ≤ 20 po 36 tygodniach	4,5%	27,4%**	42,4%**
SALT ≤ 20 po 24 tygodniach	3,4%	16,7%**	31,8%**
SALT ≤ 10 po 36 tygodniach	2,3%	21,4%**	36,5%**
Wynik oceny utraty brwi w skali ClinRO wynoszący 0 lub 1 po 36 tygodniach z poprawą o ≥ 2 punkty w porównaniu z wartością wyjściową ^a	0%	24,1%*	50,0%*
Wynik oceny utraty rzęs w skali ClinRO wynoszący 0 lub 1 po 36 tygodniach z poprawą o ≥ 2 punkty w porównaniu z wartością wyjściową ^a	14,0%	25,5%	42,9%*
Zmiana wskaźnika Skindex-16 przystosowanego do oceny domeny emocjonalnej łysienia plackowatego, LSM (SE) ^b	-3,98 (2,63)	-12,87 (2,55)*	-18,22 (2,60)*

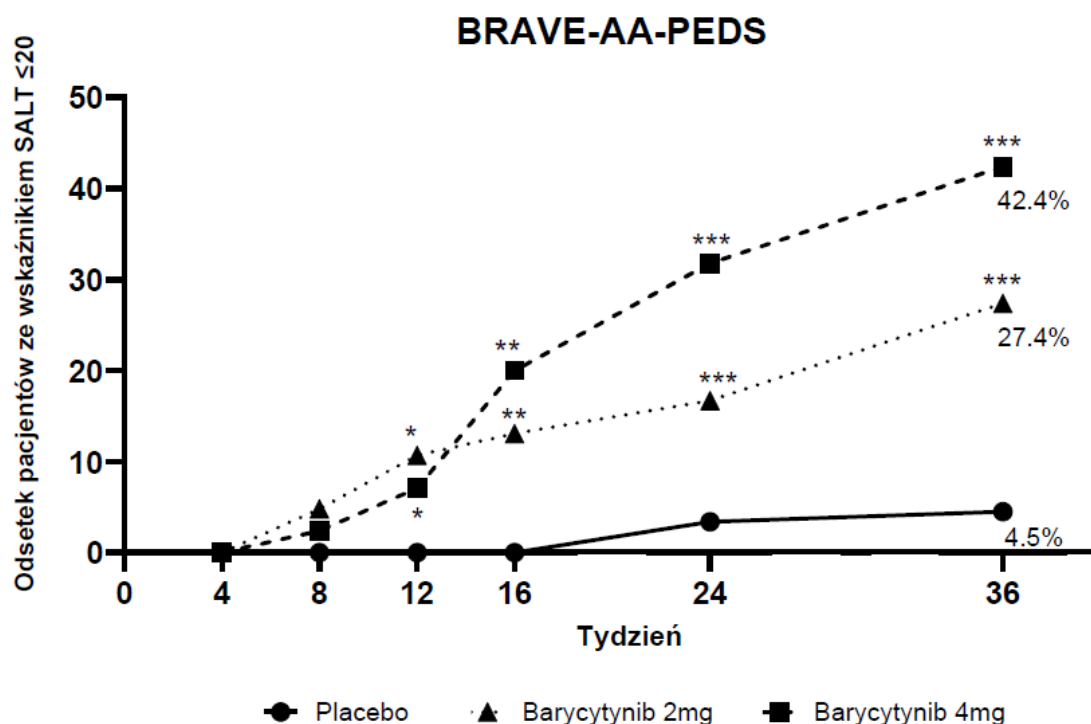
ClinRO (ang. clinician-reported outcome) = wynik leczenia oceniany przez lekarza; LSM (ang. least square mean) = średnia wyliczona metodą najmniejszych kwadratów; SE (ang. standard error) = błąd standardowy.

* Wartość istotna statystycznie w porównaniu z placebo z korektą nieuwzględniającą liczby weryfikowanych hipotez. ** Wartość istotna statystycznie w porównaniu z placebo z korektą uwzględniającą liczbę weryfikowanych hipotez.

^a Pacjenci z wynikiem oceny utraty brwi w skali ClinRO wynoszącym ≥ 2 w punkcie wyjścia: 60 (placebo), 54 (barycetynyb 2 mg), 54 (barycetynyb 4 mg). Pacjenci z wynikiem oceny utraty rzęs w skali ClinRO wynoszącym ≥ 2 w punkcie wyjścia: 50 (placebo), 47 (barycetynyb 2 mg), 49 (barycetynyb 4 mg). W obydwu przypadkach użyto 4-punktowej skali odpowiedzi ClinRO, w której wartość 0 oznaczała brak utraty włosów, a wartość 3 wskazywała na brak zauważalnych brwi/rzęs.

^b Liczebność prób uwzględnionych w analizie wskaźnika Skindex-16 przystosowanego do oceny łysienia plackowatego po 36 tygodniach wynosiła n=87 (placebo), 84 (barycetynyb 2 mg), 85 (barycetynyb 4 mg).

Rycina 5: Odsetek pacjentów w wieku młodzieńczym ze wskaźnikiem SALT wynoszącym ≤ 20 w okresie do tygodnia 36



* Wartość p dla barycetynybu w porównaniu z placebo $\leq 0,05$; ** Wartość p dla barycetynybu w porównaniu z placebo $\leq 0,01$; *** Wartość p dla barycetynybu w porównaniu z placebo $\leq 0,001$.

Dzieci i młodzież

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

Skuteczność barycetynybu w dawce do 12 mg/dobę oceniano u 71 pacjentów z przewlekłą atypową dermatozą neutrofilową z lipodystrofią i podwyższoną temperaturą (CANDLE, n=10), objawami chorobowymi związanymi z CANDLE (CANDLE RC, n=9), powiązaną ze stymulatorem genu interferonu waskulopatią z początkiem w okresie niemowlęcym (SAVI, n=8), młodzieńczym

zapaleniem skórno-mięśniowym (JDM, n=5) i zespołem Aicardiego-Goutièresa (AGS, n=39). Całkowita liczba pacjento-lat ekspozycji (PYE) wyniosła 251. Ze względu na braki metodologiczne nie można było wyciągnąć jednoznacznych wniosków na temat skuteczności stosowania barycynyb u tych pacjentów. Chociaż wzorce bezpieczeństwa wykazywały podobieństwa do wzorców bezpieczeństwa we wskazaniach u osób dorosłych, częstość występowania działań niepożądanych była na ogół wyższa. Zaobserwowano trzy zgony w populacji AGS; nie jest jasne czy te zgony były związane z leczeniem barycynybem.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania barycynyb oceniano u 29 pacjentów w wieku od 2 do <18 lat z czynnym zapaleniem błony naczyniowej oka związanym z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów lub przewlekłym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka z dodatnim wynikiem przeciwciał. MTX-IR (n = 10) przypisano do barycynyb (n = 5) lub adalimumabu (n = 5); bDMARD-IR (n = 19) wszyscy zostali przydzieleni do leczenia barycynybem. Barycynyb podawano w dawce 2 mg raz na dobę u pacjentów w wieku od 2 do <9 lat i 4 mg raz na dobę u pacjentów w wieku od 9 do <18 lat, adalimumab podawano w dawce 20 mg (<30 kg) lub 40 mg (≥ 30 kg) raz na dwa tygodnie.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

Po podaniu doustnym barycynyb 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%). W badaniach farmakokinetyki na podstawie wartości AUC i C_{max} wykazano biorównoważność barycynyb w tabletkach i w postaci zawiesiny doustnej.

Jednoczesne przyjęcie pokarmu z tabletkami zmniejszało stężenie leku we krwi o 14%, wartość C_{max} o 18%, a wartość t_{max} o 0,5 h. Podobnie, podanie zawiesiny doustnej jednocześnie z pokarmem powodowało zmniejszenie wartości C_{max} o 33%, a wartości t_{max} o 2 godziny w porównaniu ze stanem na czczo. 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 barycynyb jest dystrybuowany do tkanek. Barycynyb wiąże się z białkami osocza w około 50%.

Metabolizm

Barycynyb 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 barycynyb 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* barycynyb jest substratem dla CYP3A4, OAT3, Pgp, BCRP i MATE2-K oraz może być istotnym klinicznie inhibitorem transportera OCT1 (patrz punkt 4.5). Barycynyb nie jest inhibitorem transporterów

OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 i MATE2-K w klinicznie istotnych stężeniach.

Eliminacja

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

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

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

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

Zaburzenia czynności nerek

Wykazano, że stężenie barycyny 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 barycyny. Nie badano stosowania barycyny 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

Farmakokinetyka u dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów

Okres półtrwania u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do mniej niż 18 lat wynosił od 8 do 9 godzin.

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

Ekspozycja u dzieci i młodzieży o masie ciała od 10 do < 20 kg i od 20 do < 30 kg: U pacjentów o masie ciała od 10 do < 20 kg ze średnią wieku 5,1 roku (zakres 2,0-8,0 lat) średnia wartość i CV%

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

Farmakokinetyka u dzieci i młodzieży z atopowym zapaleniem skóry

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

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

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

Farmakokinetyka u młodzieży z łysieniem plackowatym

Średni okres półtrwania u młodzieży w wieku od 12 do poniżej 18 lat wynosił około 10 godzin.

Ekspozycja ustrojowa u młodzieży w wieku od 12 do poniżej 18 lat o masie ciała ≥30 kg: W grupie pacjentów o masie ciała ≥30 kg ze średnią wieku 14,7 roku (przedział 12,0-18,0 lat) średnia wartość oraz CV% dla AUC i C_{max} wynosiły odpowiednio 334 h*ng/ml (45%) i 52,9 ng/ml (23%).

Inne czynniki wewnętrzne

Masa ciała, wiek, płeć, rasa i pochodzenie etniczne nie miały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę barycynibu u dorosłych pacjentów. Średni wpływ czynników wewnętrznych na parametry farmakokinetyczne (AUC i C_{max}) mieścił się w granicach międzyosobniczej zmienności farmakokinetyki barycynibu. 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 u psów przy stężeniach leku we krwi 7 razy wyższych niż u ludzi. Zaobserwowano zmniejszenie liczby czerwonych krwinek u myszy, szczurów i psów przy stężeniach leku we krwi 6 do 36 razy wyższych niż u ludzi. U niektórych psów, a także u zwierząt kontrolnych zaobserwowano degenerację płytki wzrostowej mostka o stopniu zaawansowania zależnym od dawki. Obecnie nie wiadomo, czy jest to klinicznie istotne.

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

W łączonym badaniu płodności na samcach i samicach szczurów barycynib zmniejszał ogólną zdolność reprodukcyjną (zmniejszał płodność i częstość zapłodnień). U samic stwierdzono zmniejszoną liczbę ciałek żółtych i miejsc zagnieżdżenia, zwiększoną częstość utraty zarodka przed

zagnieżdżeniem i (lub) niepożądanych oddziaływań na przeżycie zarodków wewnątrz macicy. Ponieważ badanie histopatologiczne nie wykazało wpływu leku na spermatogenezę i nie zaobserwowano punktów końcowych dotyczących nasienia/spermy u samców, zmniejszona ogólna zdolność reprodukcyjna była prawdopodobnie skutkiem powyższych efektów u samic.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Guma ksantanowa (E415)
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Karmeloza sodowa (E466)
Kwas cytrynowy jednowodny (E330)
Sodu cytrynian (E331)
Sodu benzoosan (E211)
Dwutlenek krzemu bezwodny koloidalny (E551)
Sorbitol (E420), płynny (krystalizujący)
Polisorbat 80 (E433)
Sukraloza (E955)
Symetykon emulsja 30% (zawiera dimetylopolisiloksan (E900), metylocelulozę (E461), kwas sorbowy (E200), wodę)
Aromat pomarańczowy (zawiera glikol propylenowy (E1520), alkohol benzylowy (E1519) i substancje aromatyzujące)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po pierwszym otwarciu butelki:

90 dni

Przechowywać w temperaturze od 10°C do 30°C.

Butelkę przechowywać z pozycji pionowej.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przed użyciem brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Zawiesina doustna jest dostarczana w butelce ze szkła oranżowego typu III z dwuczęściowym zamknięciem z polipropylenu (PP) zabezpieczonym przed niepożądanym otwarciem przez dziecko, z wkładką z pianki kompresyjnej i pierścieniem stanowiącym zabezpieczenie przed nieautoryzowanym otwarciem. Ten produkt leczniczy jest dostępny w butelkach zawierających 7,5 ml lub 30 ml zawiesiny doustnej.

Butelka zawierająca 7,5 ml jest dostarczana razem z wykonaną z polietylenu o niskiej gęstości (LDPE) strzykawką o pojemności 1 ml z podziałką co 0,25 ml i adapterem z LDPE, który należy wcisnąć w szyjkę butelki.

Butelka zawierająca 30 ml jest dostarczana razem z wykonaną z polietylenu o niskiej gęstości (LDPE) strzykawką o pojemności 2 ml z podziałką co 0,25 ml i adapterem z LDPE, który należy wcisnąć w szyjkę butelki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wykazano zgodność zgłębników do żywienia dojelitowego wykonanych z polichlorku winylu, poliuretanu i silikonu z zawiesiną doustną.

- Zgłębnik należy wstępnie przepłukać wodą o temperaturze pokojowej.
- Za pomocą strzykawki doustnej z adapterem umieszczonym w butelce należy przepisaną dawkę zawiesiny doustnej przelać do pojemnika z wodą o temperaturze pokojowej i delikatnie zamieszać, aby ją rozprowadzić.
- Należy niezwłocznie podać całą dawkę zawiesiny rozprowadzoną w wodzie przez zgłębnik do żywienia dojelitowego za pomocą strzykawki do zgłębnika.
- Dodać do pojemnika wodę o temperaturze pokojowej, zamieszać aby zebrać wszelkie pozostałości leku i natychmiast podać przez zgłębnik do żywienia dojelitowego.

Zawiesina doustna rozprowadzona w wodzie zachowuje stabilność przez okres do 30 minut w temperaturze pokojowej.

Objętość wody zalecaną na każdym etapie przygotowania podano w tabeli poniżej.

Tabela 12. Zalecane objętości i rozmiary zgłębnika do żywienia dojelitowego

Rozmiar zgłębnika (Fr)	Objętość do płukania wstępnego (ml)	Objętość do rozprowadzenia zawiesiny (ml)	Objętość po rozprowadzeniu zawiesiny (ml)
5 – 6,5*	10	6	6
6,5 – 24**	20	15	15

* W zależności od długości zgłębnika wynoszącej 40 i 90 cm

** W zależności od długości zgłębnika wynoszącej 35, 109 i 122 cm

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1170/020

EU/1/16/1170/021

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

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 listopada 2021

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

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

ANEKS II

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

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Tabletki powlekane

Lilly S.A.

Avda. de la Industria 30

Alcobendas

28108 Madryt

Hiszpania

Zawiesina doustna

Delpharm Huningue S.A.S

26 Rue de la Chapelle

Huningue, 68330

Francja

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

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

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

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

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

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

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

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

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

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

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

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

Przewodnik dla pracowników służby zdrowia zawiera następujące główne elementy:

- Wskazania i informacje dotyczące dawkowania w celu podkreślenia, u kogo należy stosować barycetynyb.
- Barycetynyb powoduje zwiększenie potencjalnego ryzyka zakażeń. Pacjentom należy zalecić zwrócenie się o natychmiastową pomoc medyczną w przypadku pojawienia się przedmiotowych lub podmiotowych objawów infekcji. Ogólnie częstość występowania zakażeń u osób w podeszłym wieku oraz u chorych na cukrzycę jest większa, dlatego należy zachować ostrożność w przypadku leczenia osób w podeszłym wieku i pacjentów z cukrzycą. U pacjentów w wieku powyżej 65 lat barycetynyb należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia.
- Należy zaprzestać przyjmowania barycetynybu w przypadku wystąpienia pólpaśca lub innej infekcji, która nie reaguje na standardowe leczenie, do czasu ustąpienia takiej infekcji. Pacjentów nie należy szczepić żywą, atenuowaną szczepionką krótko przed lub w czasie leczenia barycetynybem.
- Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się, aby wszyscy pacjenci, zwłaszcza dzieci i młodzież, zostali poddani szczepieniom zgodnie z lokalnymi obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi szczepień.
- Przed rozpoczęciem stosowania barycetynybu lekarze powinni zbadać pacjentów na obecność wirusowego zapalenia wątroby. Należy również wykluczyć czynną gruźlicę.
- Przyjmowanie barycetynybu jest powiązane z hiperlipidemią; lekarze powinni monitorować parametry lipidowe pacjentów i wprowadzić odpowiednie leczenie w przypadku wykrycia hiperlipidemii.
- Barycetynyb zwiększa ryzyko zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Należy zachować ostrożność stosując barycetynyb u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka wystąpienia zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej innymi niż czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego lub chorób nowotworowych. Należy poinformować pacjentów, aby pilnie zwrócili się po pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej.
- Ryzyko wystąpienia MACE jest potencjalnie zwiększone u pacjentów z pewnymi czynnikami ryzyka stosujących w leczeniu inhibitory JAK, w tym barycetynyb. U pacjentów w wieku 65 lat i starszych, pacjentów obecnie palących tytoń lub palących tytoń długotrwale w przeszłości i u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, barycetynyb należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia.
- U pacjentów otrzymujących inhibitory JAK, w tym barycetynyb, zgłaszano występowanie chłoniaka i innych nowotworów złośliwych. U pacjentów w wieku powyżej 65 lat, pacjentów obecnie palących tytoń lub palących tytoń długotrwale w przeszłości lub pacjentów z innymi czynnikami ryzyka nowotworów złośliwych (np. nowotwór złośliwy stwierdzony obecnie lub w wywiadzie) barycetynyb należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia.
- Barycetynyb jest przeciwwskazany w czasie ciąży, ponieważ dane przedkliniczne wskazują na osłabienie wzrostu płodów i ich wady. Lekarze powinni zalecać kobietom w wieku rozrodczym stosowanie antykoncepcji w czasie leczenia i przez tydzień po jego zakończeniu. Jeśli rozważana jest planowana ciąża, należy przerwać przyjmowanie barycetynybu.
- Cel i zastosowanie Karty ostrzeżeń dla pacjenta.

Karta ostrzeżeń dla pacjenta zawiera następujące główne informacje:

- Przyjmowanie barycynyb powoduje zwiększenie potencjalnego ryzyka zakażeń oraz reaktywacji wirusa, które mogą stać się ciężkie, jeżeli nie będą leczone.
- Objawy podmiotowe i przedmiotowe infekcji, w tym objawy ogólne, a w szczególności objawy podmiotowe i przedmiotowe gruźlicy i półpaśca; oraz zalecenie, by pacjenci zwracali się o natychmiastową pomoc medyczną w przypadku pojawienia się przedmiotowych lub podmiotowych objawów infekcji.
- Pacjenci powinni niezwłocznie zgłosić się do lekarza w przypadku wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu.
- Barycynyb nie należy przyjmować w czasie ciąży. Kobiety powinny poinformować lekarza w przypadku zajścia w ciążę (lub gdy planują zajść w ciążę).
- Barycynyb może powodować powstanie zakrzepów krwi w kończynie dolnej i jej potencjalne przemieszczenie do płuc. Zamieszczono opis objawów przedmiotowych i podmiotowych oraz ostrzeżenie dla pacjentów z zaleceniem niezwłocznego zwrócenia się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na powstanie zakrzepów.
- Barycynyb może spowodować rozwój nieczerniakowego raka skóry i pacjenci powinni skonsultować się z lekarzem w razie pojawienia się nowych zmian skórnych w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu, albo w przypadku zmiany wyglądu istniejących zmian.
- Dane kontaktowe lekarza przepisującego lek.
- Pacjent powinien mieć Kartę ostrzeżeń dla pacjenta przez cały czas przy sobie i pokazywać ją innym lekarzom, u których się leczy.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKA ZAWIERAJĄCE 1 MG TABLETKI POWLEKANE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olumiant 1 mg tabletki powlekane
barycetynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 1 mg barycetynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
28 x 1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Holandia

12. NUMER POZWOLENIA

EU/1/16/1170/017 (14 tabletek powlekanych)
EU/1/16/1170/018 (28 tabletek powlekanych)
EU/1/16/1170/019 (28 x 1 tabletek powlekanych)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Olumiant 1 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY KALENDARZOWE ZAWIERAJĄCE 1 MG TABLETKI POWLEKANE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olumiant 1 mg tabletki
barycynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lilly

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn.
wt.
śr.
czw.
pt.
sob.
ndz.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY PERFOROWANE ZAWIERAJĄCE DAWKI JEDNOSTKOWE ZAWIERAJĄCE 1 MG TABLETKI POWLEKANE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olumiant 1 mg tabletki
barycynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lilly

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKA ZAWIERAJĄCE 2 MG TABLETKI POWLEKANE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olumiant 2 mg tabletki powlekane
barycystynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 2 mg barycystynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eli Lilly Nederland B.V., Ortelijslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Holandia

12. NUMER POZWOLENIA

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Olumiant 2 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY KALENDARZOWE ZAWIERAJĄCE 2 MG TABLETKI POWLEKANE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olumiant 2 mg tabletki
barycynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lilly

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn.
wt.
śr.
czw.
pt.
sob.
ndz.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY PERFOROWANE ZAWIERAJĄCE DAWKI JEDNOSTKOWE ZAWIERAJĄCE 2 MG TABLETKI POWLEKANE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olumiant 2 mg tabletki
barycynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lilly

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKA ZAWIERAJĄCE 4 MG TABLETKI POWLEKANE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olumiant 4 mg tabletki powlekane
barycystynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 4 mg barycystynibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eli Lilly Nederland B.V., Ortelijslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Holandia

12. NUMER POZWOLENIA

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Olumiant 4 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY KALENDARZOWE ZAWIERAJĄCE 4 MG TABLETKI POWLEKANE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olumiant 4 mg tabletki
barycynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lilly

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn.
wt.
śr.
czw.
pt.
sob.
ndz.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY PERFOROWANE ZAWIERAJĄCE DAWKI JEDNOSTKOWE ZAWIERAJĄCE 4 MG TABLETKI POWLEKANE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olumiant 4 mg tabletki
barycynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lilly

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE ZAWIERAJĄCE ZAWIESINĘ DOUSTNĄ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olumiant 2 mg/ml zawiesina doustna
barycetynyb

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy mililitr zawiesiny doustnej zawiera 2 mg barycetynybu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu benzoesan (E211), Sorbitol (E420), płynny (krystalizujący), alkohol benzylowy (E1519). W celu uzyskania dalszych informacji patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina doustna

30 ml

7,5 ml

Każde opakowanie tekturowe zawiera 1 butelkę, 1 strzykawkę z podziałką i 1 adapter wciskany w szyjkę butelki.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Przed każdym użyciem należy energicznie wstrząsać butelką z lekiem przez co najmniej 10 sekund, aby dokładnie wymieszać zawiesinę. Jeśli butelka nie jest ruszana przez czas dłuższy niż 15 minut, należy nią ponownie wstrząsnąć.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Po pierwszym otwarciu butelki: zużyć w ciągu 90 dni. Data otwarcia: _____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Po pierwszym otwarciu: przechowywać butelkę w pozycji pionowej w temperaturze od 10°C do 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Holandia

12. NUMER POZWOLENIA

EU/1/16/1170/020

EU/1/16/1170/021

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Olumiant 2 mg/ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA BUTELKI ZAWIERAJĄCEJ ZAWIESINĘ DOUSTNĄ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Olumiant 2 mg/ml zawiesina doustna
barycetynib
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

30 ml
7,5 ml

6. INNE

Data otwarcia: _____

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Olumiant 1 mg tabletki powlekane
Olumiant 2 mg tabletki powlekane
Olumiant 4 mg tabletki powlekane
barycetynib

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

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

Spis treści ulotki

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

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

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

Reumatoidalne zapalenie stawów

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

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

Atopowe zapalenie skóry

Olumiant jest stosowany w leczeniu dzieci w wieku od 2 lat, młodzieży i osób dorosłych z atopowym zapaleniem skóry (znanym również pod nazwą wyprysku skórniego) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Olumiant można przyjmować razem z lekami przeciw wypryskowi stosowanymi na skórę lub bez nich.

Olumiant działa poprzez zmniejszenie aktywności występującego w organizmie enzymu o nazwie „kinaza JAK”, który bierze udział w rozwoju stanu zapalnego. Dzięki zmniejszeniu aktywności tego enzymu Olumiant poprawia stan skóry i łagodzi świąd. Ponadto Olumiant zmniejsza zaburzenia snu (spowodowane świądem) i poprawia ogólną jakość życia. Wykazano, że lek Olumiant łagodzi skórne dolegliwości bólowe, zaburzenia lękowe i objawy depresji związane z atopowym zapaleniem skóry.

Łysienie plackowate

Olumiant stosowany jest w leczeniu młodzieży w wieku od 12 lat oraz osób dorosłych z ciężką postacią łysienia plackowatego, czyli chorobą autoimmunologiczną charakteryzującą się zapalnym, niebliznowacjącym łysieniem owłosionej skóry głowy, twarzy, a czasami innych obszarów ciała, które może mieć charakter nawracający i postępujący.

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

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

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

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

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

Lek Olumiant można stosować samodzielnie lub w skojarzeniu z metotreksatem.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Olumiant

Kiedy nie stosować leku Olumiant

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

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

- pacjent jest w wieku powyżej 65 lat. U pacjentów w wieku 65 lat i starszych ryzyko zakażeń, zaburzeń serca z zawałem serca włącznie i niektórych rodzajów nowotworów może być zwiększone. Lekarz poinformuje pacjenta czy lek Olumiant jest dla niego odpowiedni;
- rozwinęło się zakażenie lub jeśli u pacjenta często rozwijają się zakażenia. Należy poinformować lekarza w przypadku wystąpienia objawów takich jak gorączka, zranienia, uczucie większego zmęczenia niż zazwyczaj lub problemy z użębieniem, ponieważ mogą to być objawy zakażenia. Lek Olumiant może zmniejszyć zdolność organizmu do walki z zakażeniami i pogorszyć już istniejące zakażenie lub zwiększyć ryzyko rozwinienia się kolejnego. U pacjentów z cukrzycą lub w wieku powyżej 65 lat prawdopodobieństwo zakażenia może być zwiększone;
- pacjent choruje lub chorował na gruźlicę. Być może przed otrzymaniem leku Olumiant konieczne będzie wykonanie badania na obecność prątków gruźlicy. Należy poinformować lekarza w przypadku pojawienia się uporczywego kaszlu, gorączki, nocnych potów i zmniejszenia masy ciała w czasie przyjmowania leku Olumiant, ponieważ mogą to być objawy gruźlicy;
- pacjent chorował na półpasiec, ponieważ lek Olumiant może przyczynić się do nawrotu choroby. Należy poinformować lekarza w przypadku pojawienia się w czasie przyjmowania leku Olumiant bolesnej wysypki skórnej z pęcherzami, ponieważ mogą to być objawy półpaśca;
- pacjent choruje lub chorował na zapalenie wątroby typu B lub C;

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

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

- świszczący oddech
- silne zawroty głowy lub uczucie zamroczenia
- obrzęk ust, języka lub gardła
- pokrzywka (swędzenie lub wysypka skórna)
- silny ból brzucha, szczególnie z jednocześnie występującą gorączką, nudnościami i wymiotami
- silny ból lub uczucie ucisku w klatce piersiowej (który może promieniować do ramion, żuchwy, szyi, pleców)
- duszność
- zimne poty;
- osłabienie siły ręki i (lub) nogi po jednej stronie
- niewyraźna mowa

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

Dzieci i młodzież

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

Leku nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 2 lat.

Nie należy stosować tego leku u dzieci z łysieniem plackowatym w wieku poniżej 12 lat lub ważącym <30 kg, ponieważ nie ma informacji na temat stosowania go w tym schorzeniu.

Lek Olumiant a inne leki

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

Przed zastosowaniem leku Olumiant pacjent powinien w szczególności poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli przyjmuje inne leki takie jak:

- probenecyd (na dnę moczanową), ponieważ lek ten może zwiększyć stężenie leku Olumiant we krwi. Jeśli pacjent przyjmuje probenecyd, zalecana dawka leku Olumiant dla dorosłych wynosi 2 mg raz na dobę, a u dzieci i młodzieży dawkę należy zmniejszyć o połowę;
- wstrzykiwane leki przeciwreumatyczne;
- wstrzykiwane leki osłabiające układ immunologiczny, w tym tzw. celowane leki biologiczne (przeciwciała);
- leki stosowane w celu kontroli odpowiedzi odpornościowej organizmu, takie jak azatiopryna, takrolimus czy cyklosporyna;
- inne leki należące do grupy inhibitorów kinaz JAK;
- leki, które mogą zwiększać ryzyko zapalenia uchyłków, takie jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (zwykle stosowane w leczeniu bólu lub stanów zapalnych mięśni albo stawów) i (lub) opioidy (stosowane w leczeniu silnego bólu), i (lub) kortykosteroidy (zazwyczaj stosowane w leczeniu stanów zapalnych) (patrz punkt 4);
- leki stosowane w leczeniu cukrzycy lub jeśli ma cukrzycę. Lekarz może zdecydować, czy podczas stosowania leku Olumiant konieczne jest zmniejszenie dawki leku przeciwcukrzycowego.

Ciąża i karmienie piersią

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

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

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Olumiant zawiera sód

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

3. Jak stosować lek Olumiant

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

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

Zalecana dawka leku Olumiant wynosi 4 mg raz na dobę. Lekarz może przepisać mniejszą dawkę 2 mg podawaną raz na dobę, szczególnie jeśli pacjent ma ponad 65 lat lub jeśli występuje u niego zwiększone ryzyko zakażeń, zakrzepów krwi, ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych lub raka.

Jeśli lek będzie działał odpowiednio, lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki.

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

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Dzieci i młodzież z atopowym zapaleniem skóry, postacią wielostawową młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, zapaleniem stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgnistych oraz młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów

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

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

Młodzież z łysieniem plackowatym

Zalecana dawka wynosi 4 mg raz na dobę u pacjentów o masie ciała ≥ 30 kg.

Jeżeli u pacjenta czynność nerek jest osłabiona, zalecaną dawkę leku Olumiant należy zmniejszyć o połowę.

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

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

Do rozpuszczenia tabletki należy używać wyłącznie wody.

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

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

Sposób podawania

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

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

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Olumiant

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

Pominięcie przyjęcia leku Olumiant

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

Przerwanie stosowania leku Olumiant

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

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

Ciężkie działania niepożądane

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

W przypadku wystąpienia poniższych objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub zasięgnąć pomocy medycznej:

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

Ciężkie zapalenie płuc i ciężki półpasiec występowały niezbyt często.

Inne działania niepożądane

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

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

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- opryszczka;
- zakażenia wywołujące wymioty lub biegunkę (nieżyt żołądka i jelit);
- zakażenia dróg moczowych;
- zwiększona liczba płytek krwi (komórek biorących udział w krzepnięciu krwi), wykryta za pomocą badania krwi (występowała niezbyt często u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry i łysieniem plackowatym);
- ból głowy;
- nudności (występowały niezbyt często u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry);
- ból brzucha (występował niezbyt często u pacjentów z łysieniem plackowatym);
- wysoka aktywność enzymów wątrobowych, wykryta za pomocą badania krwi (występowała niezbyt często u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry);
- wysypka;
- trądzik (występował niezbyt często u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów);
- zwiększenie aktywności enzymu zwanego kinazą kreatynową, wykryte za pomocą badania krwi (występowało niezbyt często u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów);
- zapalenie (obrzęk) mieszków włosowych, zwłaszcza w okolicy owłosionej skóry głowy związanej z odrastaniem włosów (obserwowane w łysieniu plackowatym).

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)

- mała liczba białych krwinek (neutrofiliów), wykryta za pomocą badania krwi;
- zwiększone stężenie tłuszczu (triglicerydów) we krwi, wykryte za pomocą badania krwi;
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, wykryta za pomocą badania krwi (występowała często u pacjentów z łysieniem plackowatym);
- przyrost masy ciała;
- obrzęk twarzy;
- pokrzywka;
- zakrzepy w naczyniach krwionośnych płuc;
- zakrzepy w żyłach nóg lub miednicy, nazywane zakrzepicą żył głębokich;

- zapalenie uchyłków (bolesny stan zapalny małych kieszonek znajdujących się w wyściółce jelita).

Dzieci i młodzież

- **Postać wielostawowa młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgniastych i młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów:** W badaniu z udziałem dzieci w wieku 2 lat i starszych z wielostawową postacią młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgniastych i młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów bardzo często występowały bóle głowy, a często występowały mała liczba krwinek białych i zakrzepy krwi w płucach (odpowiednio po 1 z 82 dzieci).
- **Atopowe zapalenie skóry u dzieci:** W badaniu z udziałem dzieci w wieku 2 lat i starszych z atopowym zapaleniem skóry działania niepożądane były zgodne z obserwowanymi u dorosłych pacjentów, z wyjątkiem małej liczby białych krwinek (neutrofilów), którą odnotowano częściej niż u dorosłych.
- **Młodzież z łysieniem plackowatym:** W badaniu z udziałem dzieci w wieku 12 lat i starszych z łysieniem plackowatym działania niepożądane były zgodne z obserwowanymi u dorosłych pacjentów, z wyjątkiem trądziku oraz niskiej liczby białych krwinek (neutrofilów), które odnotowano częściej niż u dorosłych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

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

5. Jak przechowywać lek Olumiant

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania leku.

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

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Olumiant

- Substancją czynną jest barycetynib. Każda tabletką zawiera 1, 2 lub 4 miligramy barycetynibu.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa (patrz punkt 2, „Olumiant zawiera sól”), magnezu stearynian, mannitol, żelaza tlenek czerwony (E 172), lecytyna (sojowa) (E 322), makrogol, alkohol poliwinylowy, talk i tytanu dwutlenek (E 171).

Jak wygląda lek Olumiant i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane Olumiant 1 mg to bardzo jasnoróżowe, okrągłe tabletki o średnicy 6,75 mm z napisem „Lilly” z jednej strony i „1” z drugiej.

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

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

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

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

Podmiot odpowiedzialny

Eli Lilly Nederland B.V., Ortelijslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Holandia.

Wytwórca

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

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

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Lilly S.A.

Tel: + 34-91 663 50 00

France

Lilly France

Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.

Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.

Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd

Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā

Tel: +371 67364000

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab

Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB

Tel: + 46-(0) 8 7378800

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

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:

<https://www.ema.europa.eu>**Tę część ulotki dołączonej do opakowania należy odłączyć i mieć przy sobie.****Informacja dla pacjentów o leku OLUMIANT
(barycetynib)****Ten dokument zawiera ważne informacje dla
pacjenta przed terapią lekiem Olumiant i w
czasie jej trwania.**Należy mieć tę informację przy sobie i
pokazywać ją innemu fachowemu personelowi
medycznemu zaangażowanemu w opiekę
medyczną i leczenie pacjenta.**Ciąża:**

- Nie stosować leku Olumiant jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży.
- Należy stosować skuteczne metody antykoncepcji w czasie przyjmowania leku Olumiant (oraz przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia)
- Należy natychmiast poinformować lekarza o zajściu w ciążę (lub o chęci zajścia w ciążę)

Zakażenia:Stosowanie leku Olumiant może nasilić objawy
trwającego zakażenia lub zwiększyć ryzyko

Imię i nazwisko: Imię i nazwisko lekarza (który przepisał lek Olumiant): Numer telefonu do lekarza:	wystąpienia nowego zakażenia lub zwiększyć ryzyko reaktywacji wirusa. U pacjentów z cukrzycą lub w wieku powyżej 65 lat prawdopodobieństwo zakażenia może być zwiększone. Nielezione zakażenie może stać się ciężkie. Należy natychmiast poinformować lekarza o wystąpieniu objawów zakażenia, takich jak: • Gorączka, rany, uczucie większego zmęczenia niż zazwyczaj lub problemy z uzębieniem. • Nieustępujący kaszel, nocne poty, zmniejszenie masy ciała. Mogą to być objawy gruźlicy (zakaźnej choroby płuc). • Bolesna wysypka skórna z pęcherzami. Może to być objaw zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca. <u>Nieczerniakowy rak skóry:</u> U pacjentów przyjmujących lek Olumiant odnotowano przypadki nieczerniakowego raka skóry. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pojawiają się nowe zmiany skórne w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu, albo jeśli zmieni się wygląd istniejących zmian. <u>Zakrzepy krwi:</u> Olumiant może powodować schorzenie, które prowadzi do powstania zakrzepu krwi w nodze i jego przemieszczenie do płuc. Należy natychmiast powiadomić lekarza w razie wystąpienia któregośkolwiek z następujących objawów: • obrzęk lub ból nogi lub ręki, • wzrost temperatury i zaczerwienienie nogi lub ręki, • niespodziewana duszność, • przyspieszony oddech, • ból w klatce piersiowej. <u>Zawał serca lub udar mózgu:</u> Należy natychmiast powiadomić lekarza w razie wystąpienia któregośkolwiek z następujących objawów: • silny ból lub uczucie ucisku w klatce piersiowej (który może promieniować do ramion, żuchwy, szyi, pleców) • duszność • zimne poty • osłabienie ręki i (lub) nogi po jednej stronie • niewyraźna mowa
---	---

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Olumiant 2 mg/ml zawiesina doustna barycetynyb

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

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

Spis treści ulotki

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

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

Lek Olumiant 2 mg/ml zawiesina doustna zawiera substancję czynną barycetynyb. Należy on do grupy leków zwanych inhibitorami kinaz JAK, pomagających zmniejszyć stan zapalny.

Reumatoidalne zapalenie stawów

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

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

Atopowe zapalenie skóry

Olumiant jest stosowany w leczeniu dzieci w wieku od 2 lat, młodzieży i osób dorosłych z atopowym zapaleniem skóry (znanym również pod nazwą wyprysku skórny) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Olumiant można przyjmować razem z lekami przeciw wypryskowi stosowanymi na skórę lub bez nich.

Olumiant działa poprzez zmniejszenie aktywności występującego w organizmie enzymu o nazwie „kinaza JAK”, który bierze udział w rozwoju stanu zapalnego. Dzięki zmniejszeniu aktywności tego enzymu Olumiant poprawia stan skóry i łagodzi świąd. Ponadto Olumiant zmniejsza zaburzenia snu (spowodowane świądem) i poprawia ogólną jakość życia. Wykazano, że lek Olumiant łagodzi skórne dolegliwości bólowe, zaburzenia lękowe i objawy depresji związane z atopowym zapaleniem skóry.

Łysienie plackowate

Olumiant stosowany jest w leczeniu młodzieży w wieku powyżej 12 lat oraz osób dorosłych z ciężką postacią łysienia plackowatego, czyli chorobą autoimmunologiczną charakteryzującą się zapalnym,

niebliznowacjącym łysieniem owłosionej skóry głowy, twarzy, a czasami innych obszarów ciała, które może mieć charakter nawracający i postępujący.

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

Postać wielostawowa młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgnistych i młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów

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

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

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

Lek Olumiant można stosować samodzielnie lub w skojarzeniu z metotreksatem.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Olumiant

Kiedy nie stosować leku Olumiant

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

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

- pacjent jest w wieku powyżej 65 lat. U pacjentów w wieku 65 lat i starszych ryzyko zakażeń, zaburzeń serca z zawałem serca włącznie i niektórych rodzajów nowotworów może być zwiększone. Lekarz poinformuje pacjenta czy lek Olumiant jest dla niego odpowiedni;
- rozwinęło się zakażenie lub jeśli u pacjenta często rozwijają się zakażenia. Należy poinformować lekarza w przypadku wystąpienia objawów takich jak gorączka, zranienia, uczucie większego zmęczenia niż zazwyczaj lub problemy z uzębieniem, ponieważ mogą to być objawy zakażenia. Lek Olumiant może zmniejszyć zdolność organizmu do walki z zakażeniami i pogorszyć już istniejące zakażenie lub zwiększyć ryzyko rozwinięcia się kolejnego. U pacjentów z cukrzycą lub w wieku powyżej 65 lat prawdopodobieństwo zakażenia może być zwiększone;
- pacjent choruje lub chorował na gruźlicę. Być może przed otrzymaniem leku Olumiant konieczne będzie wykonanie badania na obecność prątków gruźlicy. Należy poinformować lekarza w przypadku pojawienia się uporczywego kaszlu, gorączki, nocnych potów i zmniejszenia masy ciała w czasie przyjmowania leku Olumiant, ponieważ mogą to być objawy gruźlicy;
- pacjent chorował na półpasiec, ponieważ lek Olumiant może przyczynić się do nawrotu choroby. Należy poinformować lekarza w przypadku pojawienia się w czasie przyjmowania leku Olumiant bolesnej wysypki skórnej z pęcherzami, ponieważ mogą to być objawy półpaśca;
- pacjent choruje lub chorował na zapalenie wątroby typu B lub C;
- pacjent ma zostać zaszczepiony. W czasie stosowania leku Olumiant nie powinno się otrzymywać pewnych (żywych) szczepionek;

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

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

- świszczący oddech
- silne zawroty głowy lub uczucie zamroczenia
- obrzęk ust, języka lub gardła
- pokrzywka (swędzenie lub wysypka skórna)
- silny ból brzucha, szczególnie z jednocześnie występującą gorączką, nudnościami i wymiotami
- silny ból lub uczucie ucisku w klatce piersiowej (który może promieniować do ramion, zuchwy, szyi, pleców)
- duszność
- zimne poty;
- osłabienie siły ręki i (lub) nogi po jednej stronie
- niewyraźna mowa

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

Dzieci i młodzież

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

Leku nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 2 lat.

Nie należy stosować tego leku u dzieci z łysieniem plackowatym poniżej 12 lat lub ważącym < 30 kg, ponieważ nie ma informacji na temat stosowania go w tym schorzeniu.

Lek Olumiant a inne leki

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

Przed zastosowaniem leku Olumiant pacjent powinien w szczególności poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli przyjmuje inne leki takie jak:

- probenecyd (na dnę moczanową), ponieważ lek ten może zwiększyć stężenie leku Olumiant we krwi. Jeśli pacjent przyjmuje probenecyd, zalecana dawka leku Olumiant dla dorosłych wynosi 2 mg raz na dobę, a u dzieci i młodzieży dawkę należy zmniejszyć o połowę;
- wstrzykiwane leki przeciwreumatyczne;
- wstrzykiwane leki osłabiające układ immunologiczny, w tym tzw. celowane leki biologiczne (przeciwciała);
- leki stosowane w celu kontroli odpowiedzi odpornościowej organizmu, takie jak azatiopryna, takrolimus czy cyklosporyna;
- inne leki należące do grupy inhibitorów kinaz JAK;
- leki, które mogą zwiększać ryzyko zapalenia uchyłków, takie jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (zwykle stosowane w leczeniu bólu lub stanów zapalnych mięśni albo stawów) i (lub) opioidy (stosowane w leczeniu silnego bólu), i (lub) kortykosteroidy (zazwyczaj stosowane w leczeniu stanów zapalnych) (patrz punkt 4);
- leki stosowane w leczeniu cukrzycy lub jeśli ma cukrzycę. Lekarz może zdecydować, czy podczas stosowania leku Olumiant konieczne jest zmniejszenie dawki leku przeciwcukrzycowego.

Ciąża i karmienie piersią

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

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

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Olumiant zawiera benzoesan sodu (E211)

Ten lek zawiera 2,09 mg benzoesanu sodu w każdym mililitrze.

Olumiant zawiera sorbitol (E420)

Ten lek zawiera 105 mg sorbitolu w każdym mililitrze. Sorbitol jest źródłem fruktozy. Jeśli u pacjenta występuje nietolerancja pewnych cukrów lub rozpoznano u niego dziedziczną nietolerancję fruktozy, czyli rzadkie zaburzenie uwarunkowane genetyczne, w którym organizm nie rozkłada fruktozy, należy powiedzieć to lekarzowi zanim pacjent otrzyma lek.

Olumiant zawiera alkohol benzylowy (E1519)

Ten lek zawiera 0,24 mg alkoholu benzylowego w każdym mililitrze. Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne. Pacjenci z chorobami nerek lub wątroby powinni poradzić się lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty, ponieważ duże ilości alkoholu benzylowego mogą gromadzić się w organizmie i powodować działania niepożądane (nazywane „kwasicą metaboliczną”). U małych dzieci (w wieku poniżej 3 lat) nie stosować dłużej niż tydzień, chyba że tak zaleci lekarz lub farmaceuta.

Olumiant zawiera sól

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

3. Jak stosować lek Olumiant

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

Lek Olumiant zawiesina doustna jest dostarczany w butelce. Butelka znajduje się w opakowaniu, które zawiera również system dozujący złożony ze strzykawki doustnej z podziałką co 0,25 ml i adaptera wciskanego do szyjki butelki. Należy przeczytać znajdującą się w pudełku kartonowym broszurę z instrukcją użycia, która zawiera zalecenia dotyczące sposobu użycia adaptera i strzykawki.

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

Zalecana dawka leku Olumiant wynosi 4 mg (2 ml) raz na dobę. Lekarz może przepisać mniejszą dawkę 2 mg (1 ml) podawaną raz na dobę, szczególnie jeśli pacjent ma ponad 65 lat lub jeśli występuje u niego zwiększone ryzyko zakażeń, zakrzepów krwi, ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych lub raka.

Jeśli lek będzie działał odpowiednio, lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki.

Jeśli u pacjenta występuje zaburzenie czynności nerek, zalecana dawka leku Olumiant wynosi 2 mg (1 ml) raz na dobę.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Dzieci i młodzież z atopowym zapaleniem skóry, postacią wielostawową młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, zapaleniem stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgnistych oraz młodzieńczym łuszczykowym zapaleniem stawów

Zalecana dawka wynosi 4 mg (2 ml) raz na dobę u pacjentów o masie ciała ≥ 30 kg. W przypadku pacjentów o masie ciała od 10 kg do <30 kg zalecana dawka wynosi 2 mg (1 ml) raz na dobę.

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

Młodzież z łysieniem plackowatym

Zalecana dawka wynosi 4 mg (2 ml) raz na dobę u pacjentów o masie ciała ≥ 30 kg.

Jeżeli u pacjenta czynność nerek jest osłabiona, zalecaną dawkę leku Olumiant należy zmniejszyć o połowę.

Sposób podawania

Olumiant należy przyjmować doustnie.

Olumiant można przyjmować niezależnie od posiłku. Lekarz lub farmaceuta poinformują, w jaki sposób lek można mieszać z mlekiem, sokiem pomarańczowym lub wodą. Aby łatwiej było pamiętać o stosowaniu leku Olumiant, zalecane jest przyjmowanie go o tej samej porze każdego dnia.

Przepisaną dawkę można podać przez zgłębnik do żywienia dojelitowego. Należy przestrzegać zaleceń lekarza i (lub) farmaceuty dotyczących podawania leku Olumiant przez zgłębnik.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Olumiant

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

Pominięcie przyjęcia leku Olumiant

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

Przerwanie stosowania leku Olumiant

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

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

Ciężkie działania niepożądane

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

W przypadku wystąpienia poniższych objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub zasięgnąć pomocy medycznej:

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

Ciężkie zapalenie płuc i ciężki półpasiec występowały niezbyt często.

Inne działania niepożądane

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

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

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- opryszczka;
- zakażenia wywołujące wymioty lub biegunkę (nieżyt żołądka i jelit);
- zakażenia dróg moczowych;
- zwiększona liczba płytek krwi (komórek biorących udział w krzepnięciu krwi), wykryta za pomocą badania krwi (występowała niezbyt często u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry i łysieniem plackowatym);
- ból głowy;
- nudności (występowały niezbyt często u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry);
- ból brzucha (występował niezbyt często u pacjentów z łysieniem plackowatym);
- wysoka aktywność enzymów wątrobowych, wykryta za pomocą badania krwi (występowała niezbyt często u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry);
- wysypka;
- trądzik (występował niezbyt często u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów);
- zwiększenie aktywności enzymu zwanego kinazą kreatynową, wykryte za pomocą badania krwi (występowało niezbyt często u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów);
- zapalenie (obrzęk) mieszków włosowych, zwłaszcza w okolicy owłosionej skóry głowy związanej z odrastaniem włosów (obserwowane w łysieniu plackowatym).

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)

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

Dzieci i młodzież

- **Postać wielostawowa młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgniastych i młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów:** W badaniu z udziałem dzieci w wieku 2 lat i starszych z wielostawową postacią młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgniastych i młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów bardzo często występowały bóle głowy, a często występowały mała liczba krwinek białych i zakrzepy krwi w płucach (odpowiednio po 1 z 82 dzieci).
- **Atopowe zapalenie skóry u dzieci:** W badaniu z udziałem dzieci w wieku 2 lat i starszych z atopowym zapaleniem skóry działania niepożądane były zgodne z obserwowanymi u dorosłych pacjentów, z wyjątkiem małej liczby białych krwinek (neutrofilów), którą odnotowano częściej niż u dorosłych.
- **Młodzież z łysieniem plackowatym:** W badaniu z udziałem dzieci w wieku 12 lat i starszych z łysieniem plackowatym działania niepożądane były zgodne z obserwowanymi u dorosłych pacjentów, z wyjątkiem trądziku oraz niskiej liczby białych krwinek (neutrofilów), które odnotowano częściej niż u dorosłych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

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

5. Jak przechowywać lek Olumiant

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Nie stosować leku, jeśli butelka była otwarta dłużej niż przez 90 dni.

Po pierwszym otwarciu należy przechowywać butelkę w pozycji pionowej w temperaturze od 10°C do 30°C.

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Olumiant

- Substancją czynną leku jest barycetynyb. Każdy mililitr zawiera 2 mg barycetynybu.
- Pozostałe składniki to: guma ksantanowa [(E415)], celuloza mikrokrystaliczna [(E460)], karmeloza sodowa [(E466)], kwas cytrynowy jednowodny [(E330)], sodu cytrynian [(E331)] sodu benzoesan [(E211)], dwutlenek krzemu bezwodny koloidalny [(E551)], sorbitol płynny (krystalizujący) [(E420)], polisorbat 80 [(E433)], sukraloza [(E955)], symetykon emulsja 30% (zawierająca dimetylopolisiloksan [(E900)], metylocelulozę [(E461)], kwas sorbowy [E200]), wodę), aromat pomarańczowy [(zawierający glikol propylenowy [(E1520)], alkohol benzylowy [(E1519) i substancje aromatyzujące)], woda oczyszczona. Więcej informacji na temat benzoesanu sodu, sorbitolu, alkoholu benzylowego i sodu znajduje się w punkcie 2 „Olumiant zawiera”.

Jak wygląda lek Olumiant i co zawiera opakowanie

Lek Olumiant 2 mg/ml zawiesina doustna jest zawiesiną wodną barwy białej do prawie białej.

Olumiant 2 mg/ml zawiesina doustna, butelka 7,5 ml: Lek Olumiant znajduje się w butelce z zamknięciem zabezpieczonym przed niepożądanym otwarciem przez dziecko zawierającej 7,5 ml zawiesiny doustnej, zapakowanej w pudełko kartonowe. Każde pudełko zawiera jedną butelkę, strzykawkę o pojemności 1 ml z podziałką co 0,25 ml i adapter wciskany do szyjki butelki.

Olumiant 2 mg/ml zawiesina doustna, butelka 30 ml: Lek Olumiant znajduje się w butelce z zamknięciem zabezpieczonym przed niepożądanym otwarciem przez dziecko zawierającej 30 ml zawiesiny doustnej, zapakowanej w pudełko kartonowe. Każde pudełko zawiera jedną butelkę, strzykawkę o pojemności 2 ml z podziałką co 0,25 ml i adapter wciskany do szyjki butelki.

Podmiot odpowiedzialny

Eli Lilly Nederland B.V., Ortelijslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Holandia.

Wytwórca

Delpharm Huningue S.A.S, 26 rue de la Chapelle, Huningue, 68330, Francja

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

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

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

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

**Informacja dla pacjentów o leku OLUMIANT
(barycetynib)**

Ten dokument zawiera ważne informacje dla pacjenta przed terapią lekiem Olumiant i w czasie jej trwania.

Należy mieć tę informację przy sobie i pokazywać ją innemu fachowemu personelowi medycznemu zaangażowanemu w opiekę medyczną i leczenie pacjenta.

Imię i nazwisko:

Imię i nazwisko lekarza (który przepisał lek Olumiant):

Numer telefonu do lekarza:

Ciąża:

- Nie stosować leku Olumiant jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży.
- Należy stosować skuteczne metody antykoncepcji w czasie przyjmowania leku Olumiant (oraz przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia)
- Należy natychmiast poinformować lekarza o zajściu w ciążę (lub o chęci zajścia w ciążę)

Zakażenia:

Stosowanie leku Olumiant może nasilić objawy trwającego zakażenia lub zwiększyć ryzyko wystąpienia nowego zakażenia lub zwiększyć ryzyko reaktywacji wirusa. U pacjentów z cukrzycą lub w wieku powyżej 65 lat prawdopodobieństwo zakażenia może być zwiększone. Nielezione zakażenie może stać się ciężkie. Należy natychmiast poinformować lekarza o wystąpieniu objawów zakażenia, takich jak:

- Gorączka, rany, uczucie większego zmęczenia niż zazwyczaj lub problemy z żęzieniem.
- Nieustępujący kaszel, nocne poty, zmniejszenie masy ciała. Mogą to być objawy gruźlicy (zakaźnej choroby płuc).
- Bolesna wysypka skórna z pęcherzami. Może to być objaw zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca.

Nieczerniakowy rak skóry:

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

Zakrzepy krwi:

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

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

Zawał serca lub udar mózgu:

	Należy natychmiast powiadomić lekarza w razie wystąpienia któregokolwiek z następujących objawów: • silny ból lub uczucie ucisku w klatce piersiowej (który może promieniować do ramion, żuchwy, szyi, pleców) • duszność • zimne poty • osłabienie ręki i (lub) nogi po jednej stronie • niewyraźna mowa
--	--

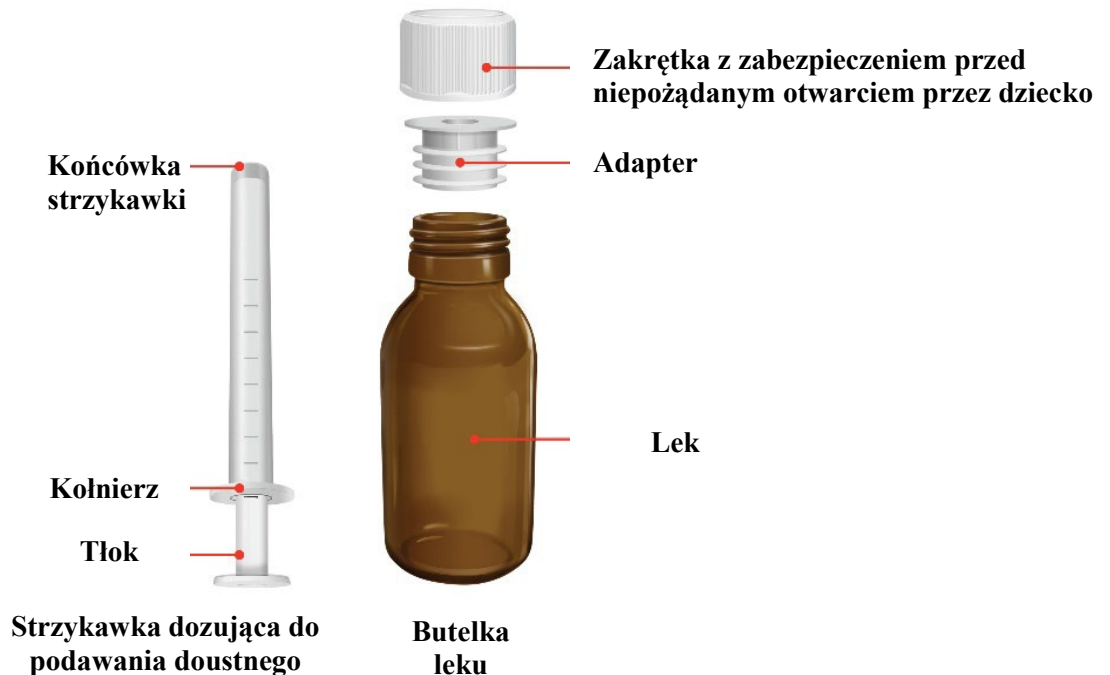
INSTRUKCJA UŻYCIA

Olumiant 2 mg/ml zawiesina doustna barycystynib

Przed zastosowaniem leku OLUMIANT zawiesina doustna należy uważnie przeczytać wszystkie punkty instrukcji i postępować według zawartych w nich zaleceń.

Ta instrukcja użycia zawiera informacje dotyczące stosowania leku OLUMIANT zawiesina doustna.

Elementy systemu podawania leku Olumiant zawiesina doustna



WAŻNE INFORMACJE, Z KTÓRYMI NALEŻY SIĘ ZAPOZNAĆ PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU OLUMIANT ZAWIESINA DOUSTNA

! Adapter jest drobnym elementem, który **STWARZA RYZYKO ZADŁAWIENIA SIĘ**. Nie należy mocować strzykawki dozującej do podawania doustnego w adapterze, dopóki adapter nie zostanie całkowicie umieszczony w szyjce butelki. Umieszczenie adaptera w całości w szyjce butelki umożliwia jego bezpieczne użycie. Produkt może być używany wyłącznie pod nadzorem osoby dorosłej.

Nie wolno dziecku przyjmować leku bez pomocy opiekuna.

Nie używać, jeśli butelka, adapter lub strzykawka dozująca do podawania doustnego są uszkodzone.

Nie wolno stosować leku, jeśli butelka była otwarta dłużej niż przez **90 dni**. Należy zapoznać się z punktem **Usuwanie**, aby dowiedzieć się, co należy zrobić z lekiem, którego się już nie używa.

Tu należy wpisać datę pierwszego otwarcia butelki: _____

Nie wolno myć strzykawki dozującej do podawania doustnego mydłem ani detergentem. Instrukcje dotyczące utrzymania w czystości podano w krokach 4b-4c.

Nie wolno myć strzykawki dozującej do podawania doustnego w zmywarce do naczyń. Strzykawka może nie działać tak, jak powinna.

Po upływie **30 dni** należy użyć nowej strzykawki dozującej do podawania doustnego. Jeśli potrzebna jest nowa strzykawka dozująca do podawania doustnego, należy skontaktować się z firmą **Lilly**

Lekarz lub farmaceuta poinformują, w jaki sposób lek można mieszać z mlekiem, sokiem pomarańczowym lub wodą.

Lek OLUMIANT zawiesina doustna należy podawać wyłącznie przy użyciu strzykawki dozującej do podawania doustnego dołączonej do opakowania leku.

Lek ma barwę białą. Szczeliny powietrza mogą być trudne do zauważenia w strzykawce dozującej do podawania doustnego w czasie przygotowywania leku, a ich obecność może spowodować podanie niewłaściwej dawki. Instrukcje postępowania na wypadek zauważenia szczelin powietrza podano poniżej.

 W przypadku przedawkowania należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Istotne jest szybkie zapewnienie pomocy medycznej, nawet jeśli nie występują zauważalne objawy przedmiotowe i podmiotowe.

KROK 1: PRZYGOTOWANIE BUTELKI

1a



Zebrać w jednym miejscu butelkę z lekiem i adapter.

Umyć ręce wodą z mydłem.

1b

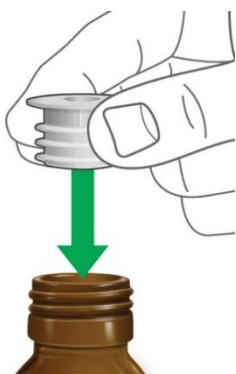


Odkręcić zakrętkę butelki.

Mocno wcisnąć zakrętkę, obracając ją jednocześnie w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.

Odkręcić zakrętkę butelki.

1c



Tylko przed pierwszym użyciem wcisnąć adapter do końca w szyjkę butelki.



Adapter jest drobnym elementem, który STWARZA RYZYKO ZADŁAWIENIA SIĘ. Umieszczenie adaptera w całości w szyjce butelki umożliwia jego bezpieczne użycie.

Nie należy mocować strzykawki dozującej do podawania doustnego w adapterze, dopóki adapter nie zostanie całkowicie umieszczony w szyjce butelki.

Nie należy obracać adaptera.

1d



Należy zakręcić z powrotem na butelkę i mocno ją dokręcić.

Adapter zmieści się w zakrętce.

KROK 2: PRZYGOTOWANIE DAWKI

2a



Wziąć butelkę z lekiem i umieszczonym w niej adapterem oraz strzykawkę dozującą do podawania doustnego.

Upewnić się, że zakrętka jest mocno zakręcona.

Umyć ręce wodą z mydłem.

2b



Wstrząsnąć butelką.

Przed każdym użyciem energicznie wstrząsać butelką z lekiem przez co najmniej 10 sekund, aby dokładnie wymieszać zawiesinę.

Jeśli butelka nie jest ruszana przez czas dłuższy niż 15 minut, należy ją ponownie wstrząsnąć.

2c

Odkręcić zakrętkę butelki.

2d



Mocno wcisnąć strzykawkę dozującą do podawania doustnego w ujście adaptera.

Upewnić się, że cała końcówka strzykawki znajduje się wewnątrz adaptera, a tłok jest wsunięty do oporu aż do końcówki strzykawki.

2e

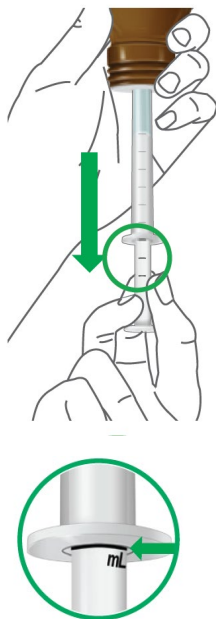


Odwrócić butelkę ze strzykawką dozującą do góry dnem, przytrzymując strzykawkę w miejscu.

Upewnić się, że butelka jest odwrócona do góry dnem.

Upewnić się, że strzykawka dozująca wciąż jest całkowicie umieszczona w adapterze.

2f



Pobrać dawkę.

Powoli odciągać tłok w dół do chwili, gdy znacznik podziałki mililitrowej wskazujący dawkę przepisaną dziecku stanie się widoczny poniżej dolnej części kołnierza.

Znacznik podziałki znajduje się na tłoku strzykawki dozującej do podawania doustnego.

Upewnić się, że górna krawędź znacznika podziałki zrównała się z dolną częścią kołnierza.

2g

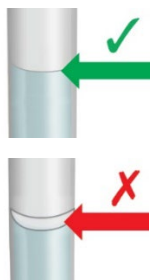


Odwrócić butelkę z powrotem dnem do dołu i dokładnie sprawdzić, czy w strzykawce dozującej nie ma szczelin powietrza.

⚠ Obecność szczeliny powietrza może spowodować podanie niewłaściwej dawki.

Lek ma barwę białą, tak samo jak strzykawka. Szczeliny powietrza mogą być trudne do zauważenia.

Jeśli obecna jest szczelina powietrza, wylać lek z powrotem do butelki i powtórzyć kroki od 2d do 2g.



2h



Wyjąć strzykawkę dozującą do podawania doustnego z butelki.

Nie dotykać tłoka.

KROK 3: PODANIE DAWKI



Włożyć strzykawkę dozującą do podawania doustnego do kąćka ust dziecka. Powiedzieć dziecku, aby nie gryzło strzykawki.

Nie wstrzykiwać leku po tylnej ścianie gardła.

Powoli i delikatnie wcisnąć tłok do końca strzykawki tak, by cała dawka leku znalazła się w buzi dziecka.

Upewnić się, że dziecko połknęło całą dawkę leku.

KROK 4: CZYSZCZENIE

4a



Nalożyć zakrętkę z powrotem na butelkę i mocno ją dokręć.

Nie wyjmować adaptera. Adapter zmieści się w zakrętce.

4b



Napełnić strzykawkę dozującą do podawania doustnego czystą wodą.



Nie wolno myć strzykawki dozującej do podawania doustnego mydłem ani detergentem.



Nie wyjmować tłoka ze strzykawki dozującej do podawania doustnego.

Wlać czystą wodę do kubeczka, włożyć do niego strzykawkę dozującą i odciągnąć tłok, aby **napełnić strzykawkę wodą**.

4c



Wcisnąć tłok i wstrzyknąć wodę do kubeczka lub do zlewu.

Postarać się usunąć całą wodę ze strzykawki.

Wytrząsnąć nadmiar wody ze strzykawki i osuszyć ją papierowym ręcznikiem.

Przechowywać strzykawkę dozującą do podawania doustnego i butelkę w oryginalnym pudełku tekturowym.

Umyć ręce wodą z mydłem.

USUWANIE LEKU

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

UTYLIZACJA STRZYKAWKI DOZUJĄCEJ DO PODAWANIA DOUSTNEGO

Należy zapytać lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę jak pozbyć się strzykawki dozującej do podawania doustnego.

PRZECHOWYWANIE LEKU

Po pierwszym otwarciu butelkę należy przechowywać w pozycji pionowej w temperaturze od 10°C do 30°C.

Butelkę i strzykawkę dozującą do podawania doustnego przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

CZĘSTO ZADAWANE PYTANIA

Pyt.: Co zrobić w przypadku zauważenia szczelin powietrza w strzykawce dozującej do podawania doustnego?

Odp.: Nie podawać leku. Obecność szczelin powietrza może spowodować podanie niewłaściwej dawki. Wylać lek z powrotem do butelki i powtórzyć kroki od 2d do 2g.

Pyt.: Co zrobić, gdy w strzykawce dozującej do podawania doustnego znajduje się za dużo leku?

Odp.: Zatrzymać końcówkę strzykawki w butelce. Przytrzymać butelkę pionowo. Wcisnąć tłok do momentu, gdy w strzykawce pozostanie właściwa dawka.

Pyt.: Co zrobić, gdy w strzykawce dozującej do podawania doustnego znajduje się za mało leku?

Odp.: Zatrzymać strzykawkę w butelce. Odwrócić butelkę do góry dnem. Odciągać tłok do momentu, gdy w strzykawce znajdzie się właściwa dawka.

Pyt.: Co zrobić, gdy lek dostanie się do mojego oka lub do oka dziecka?

Odp.: Natychmiast przepłukać oko wodą i skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką. Jak najszybciej umyć ręce i wytrzeć powierzchnie, które mogły mieć kontakt z lekiem.

Pyt.: Jak podróżować z lekiem?

Odp.: Należy upewnić się, że zabrany zapas leku wystarczy na całą podróż. Lek i strzykawkę dozującą do podawania doustnego należy zabrać w oryginalnym opakowaniu. Po pierwszym otwarciu lek należy przechowywać w bezpiecznym miejscu pozycji pionowej w temperaturze od 10°C do 30°C.

Pyt.: Czy można wymieszać lek z pokarmem lub wodą przed podaniem go dziecku?

Odp.: Lekarz lub farmaceuta poinformują, w jaki sposób lek można mieszać z mlekiem, sokiem pomarańczowym lub wodą. Można podać dziecku szklankę wody do popicia po przyjęciu całej dawki leku.

Pyt.: Co zrobić, gdy dziecko wypluje lek?

Odp.: Nie podawać dziecku dodatkowej dawki leku. Skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Pyt.: Co zrobić, gdy dziecko nie połknie całej dawki leku?

Odp.: Skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Pyt.: Co zrobić, gdy dziecko połknie za dużą ilość leku?

Odp.: Niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

PYTANIA LUB PROŚBY O DODATKOWE INFORMACJE DOTYCZĄCE LEKU OLUMIANT ZAWIESINA DOUSTNA NALEŻY KIEROWAĆ DO:

Pytania lub prośby o dodatkowe informacje dotyczące leku OLUMIANT należy kierować do:

- Lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki
- Firmy **Lilly**

Należy zapoznać się z pełną treścią ulotki dołączonej do opakowania leku OLUMIANT zawierającej dodatkowe informacje o tym leku.