

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

NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Olumiant 2 mg, tabletki powlekane; Olumiant 4 mg, tabletki powlekane

SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Olumiant (baricytynib) 2 mg, tabletki powlekane. Każda tabletki powlekana zawiera 2 mg baricytynibu.

Olumiant (baricytynib) 4 mg, tabletki powlekane. Każda tabletki powlekana zawiera 4 mg baricytynibu.

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).1.

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

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

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

Tabletki zawierają wgłębienie z obu stron.

Wskazania do stosowania

Reumatoidalne zapalenie stawów

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

Atopowe zapalenie skóry

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

Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów

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

Atopowe zapalenie skóry

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

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

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

Rozpoczęcie leczenia

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Jednoczesne stosowanie z inhibitorami OAT3

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

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

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, ciąża.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia

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

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

Gruźlica

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

Zmiany w obrazie morfologicznym krwi

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

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

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). W badaniach klinicznych dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca zgłaszano częściej u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, którzy wcześniej leczeni byli zarówno biologicznymi, jak i klasycznymi DMARDs. Jeśli u pacjenta rozwinie się półpaśiec, terapia produktem leczniczym Olumiant powinna zostać czasowo wstrzymana do czasu ustąpienia choroby.

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

ekspresji DNA wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV). W przypadku wykrycia DNA HBV należy skonsultować się z hepatologiem w celu ustalenia, czy uzasadnione jest przerwanie terapii.

Szczepienie

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

Lipidy

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

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

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

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

Nowotwory

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

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

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

Badania laboratoryjne

Tabela 1. Parametry laboratoryjne i wskazówki dotyczące monitorowania

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

Immunosupresyjne produkty lecznicze

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

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

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

Nadwrażliwość

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

Zapalenie uchyłków

W badaniach klinicznych oraz w praktyce po wprowadzeniu produktu do obrotu notowano przypadki zapalenia uchyłków i perforacji przewodu pokarmowego. Baricytynib należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z chorobą uchyłkową, a szczególnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie długotrwale leki związane ze zwiększonym ryzykiem zapalenia

uchyłków: niesteroidowe leki przeciwzapalne, kortykosteroidy i opioidy. Jeśli u pacjenta wystąpią nowe przedmiotowe i podmiotowe objawy brzuszne, należy niezwłocznie przeprowadzić diagnostykę w celu wczesnego wykrycia zapalenia uchyłków lub perforacji przewodu pokarmowego.

Substancje pomocnicze

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

Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Reumatoidalne zapalenie stawów

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

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

Atopowe zapalenie skóry

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

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

Tabela 2. Działania niepożądane

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

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

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

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

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

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

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia żołądka i jelit

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

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

Zakażenia

Reumatoidalne zapalenie stawów

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

Atopowe zapalenie skóry

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

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

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

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

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

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

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

Zwiększone stężenie lipidów

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

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

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

W badaniach kontrolowanych dotyczących leczenia atopowego zapalenia skóry stosowanie baricytynibu było związane ze zwiększeniem stężenia lipidów, w tym cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i HDL. Wzrost tych parametrów obserwowano po upływie 12 tygodni, a średnie stężenie cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu LDL zwiększało się aż do upływu 52 tygodni. Nie

odnotowano zmian w stosunku LDL/HDL. W kontrolowanych badaniach w okresie 16 tygodni nie obserwowano zależności od wielkości dawki w odniesieniu do stężenia cholesterolu całkowitego oraz cholesterolu LDL lub HDL. Nie stwierdzono zwiększenia stężenia trójglicerydów.

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

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

Fosfokinaza kreatynowa (CPK)

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

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

Neutropenia

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

Trombocytoza

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

Nie zaobserwowano związku między zwiększeniem liczby płytek krwi a zdarzeniami niepożądanymi związanymi z płytkami krwi. Schemat i częstość występowania zwiększonej liczby płytek krwi, która utrzymywała się na poziomie wyższym niż na początku terapii, były stabilne w czasie, w tym podczas długoterminowego przedłużenia badania.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Olumiant 2 mg tabletki powlekane

EU/1/16/1170/001, EU/1/16/1170/002, EU/1/16/1170/003, EU/1/16/1170/004, EU/1/16/1170/005, EU/1/16/1170/006, EU/1/16/1170/007, EU/1/16/1170/008

Olumiant 4 mg tabletki powlekane

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

KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI: Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania

Produkt leczniczy dostępny w ramach programu lekowego B33 – leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym. Urzędowa cena zbytu wynosi 5194,85 zł za 1 opakowanie zawierające 35 tabletek.

Kwota dopłaty ponoszona przez świadczeniobiorcę uprawnionego do refundacji za opakowanie wynosi 0 PLN.

Aktualizacja tekstu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego z dnia **20 listopada 2020**
Opracowano 08.12.2020.

Pełna Informacja o leku dostępna jest w Eli Lilly Polska Sp z o.o. ul. Żwirki i Wigury 18A, 02-092 Warszawa, tel: +48 22 440 33 00, faks +48 22 440 35 53, www.lilly.pl