

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Olumiant 1 mg филмирани таблетки
Olumiant 2 mg филмирани таблетки
Olumiant 4 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Olumiant 1 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 1 mg барицитиниб (baricitinib).

Olumiant 2 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 2 mg барицитиниб (baricitinib).

Olumiant 4 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 4 mg барицитиниб (baricitinib).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Olumiant 1 mg филмирани таблетки

Много светлорозови, 6,75 mm кръгли таблетки с вдлъбнато релефно означение “Lilly” върху едната страна и “1” – върху другата.

Olumiant 2 mg филмирани таблетки

Светлорозови, 9 x 7,5 mm продълговати таблетки с вдлъбнато релефно означение “Lilly” върху едната страна и “2” – върху другата.

Olumiant 4 mg филмирани таблетки

Розови, 8,5 mm кръгли таблетки с вдлъбнато релефно означение “Lilly” върху едната страна и “4” – върху другата.

Таблетките имат вдлъбнат участък върху всяка страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ревматоиден артрит

Барицитиниб е показан за лечение на умерено тежък до тежък активен ревматоиден артрит при възрастни пациенти, които не се повлияват адекватно или имат непоносимост към лечение с едно или повече модифициращи болестта антиревматоидни лекарства (disease-modifying anti-rheumatic

drugs, DMARDs). Барицитиниб може да се използва като монотерапия или в комбинация с метотрексат (вж. точки 4.4, 4.5, 5.1 за налични данни относно различни комбинации).

Атопичен дерматит

Барицитиниб е показан за лечение на умерено тежък до тежък атопичен дерматит при възрастни и педиатрични пациенти на възраст 2 години и по-големи, които са кандидати за системна терапия.

Алоpecia areata

Барицитиниб е показан за лечение на тежка алоpecia areata при възрастни пациенти (вж. точка 5.1).

Ювенилен идиопатичен артрит

Барицитиниб е показан за лечение на активен ювенилен идиопатичен артрит при пациенти на 2-годишна възраст и по-големи, които са имали незадоволителен отговор или непоносимост към един или повече предишни конвенционални синтетични или биологични DMARDs:

- Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (полиартикуларен, които е положителен [RF+] или отрицателен [RF-] за ревматоиден фактор, разширен олигоартикуларен),
- Артрит, свързан с ентезит, и
- Ювенилен псориазичен артрит.

Барицитиниб може да се използва като монотерапия или в комбинация с метотрексат.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне от лекари с опит в диагностиката и лечението на заболяванията за които е показан този лекарствен продукт.

Дозировка

Ревматоиден артрит

Препоръчителната доза барицитиниб е 4 mg веднъж дневно. Доза от 2 mg веднъж дневно е препоръчителна при пациенти с по-висок риск от венозен тромбоемболизъм (VTE), големи нежелани сърдечно-съдови събития (MACE) и злокачествени заболявания, за пациенти на възраст ≥ 65 години и за пациенти с анамнеза за хронични или рецидивиращи инфекции (вж.точка 4.4). Доза от 4 mg веднъж дневно може да се има предвид при пациенти, които не постигат адекватен контрол на активността на заболяването с доза от 2 mg веднъж дневно. Доза от 2 mg веднъж дневно трябва да се има предвид и за пациенти, постигнали траен контрол на активността на заболяването с 4 mg веднъж дневно и отговарящи на изискванията за постепенно намаляване на дозата (вж. точка 5.1).

Атопичен дерматит

Възрастни

Препоръчителната доза барицитиниб е 4 mg веднъж дневно. Доза от 2 mg веднъж дневно е препоръчителна при пациенти с по-висок риск от VTE, MACE и злокачествени заболявания, за пациенти на възраст ≥ 65 години и за пациенти с анамнеза за хронични или рецидивиращи инфекции (вж.точка 4.4). Доза от 4 mg веднъж дневно може да се има предвид при пациенти, които не постигат адекватен контрол на активността на заболяването с доза от 2 mg веднъж дневно. Доза от 2 mg веднъж дневно може да се има предвид също и за пациенти, постигнали траен контрол на

активността на заболяването с 4 mg веднъж дневно и отговарящи на изискванията за постепенно намаляване на дозата (вж. точка 5.1).

Барицитиниб може да се използва със или без локални кортикостероиди. Ефикасността на барицитиниб може да се повиши, когато се прилага с локални кортикостероиди (вж. точка 5.1). Могат да се използват локални инхибитори на калциневрин, но те трябва да бъдат запазени само за чувствителни зони, като например лицето, шията, интертригинозните и гениталните области.

Трябва да се обмисли прекратяване на лечението при пациенти, при които няма доказателства за терапевтична полза след 8 седмици лечение.

Деца и юноши (на 2 години и по-големи)

Препоръчителната доза барицитиниб е 4 mg веднъж дневно за пациенти с тегло 30 kg или повече. За пациенти с тегло от 10 kg до под 30 kg препоръчителната доза е 2 mg веднъж дневно. Трябва да се обмисли намаляване на дозата наполовина при пациенти, които са постигнали траен контрол на активността на заболяването с препоръчителната доза и отговарят на условията за намаляване на дозата.

Барицитиниб може да се използва с или без локални кортикостероиди. Могат да се използват локални инхибитори на калциневрин, но те трябва да бъдат запазени само за чувствителни зони, като например лицето, шията, интертригинозните и гениталните области.

Трябва да се обмисли прекратяване на лечението при пациенти, при които няма доказателства за терапевтична полза след 8 седмици лечение.

Алопеция ареата

Препоръчителната доза барицитиниб е 4 mg веднъж дневно. Доза от 2 mg веднъж дневно е препоръчителна при пациенти с по-висок риск от ВТЕ, МАСЕ и злокачествени заболявания, за пациенти на възраст ≥ 65 години и за пациенти с анамнеза за хронични или рецидивиращи инфекции (вж.точка 4.4) . Доза от 4 mg веднъж дневно може да се има предвид при пациенти, които не постигат адекватен контрол на активността на заболяването с доза от 2 mg веднъж дневно. Доза от 2 mg веднъж дневно трябва да се има предвид и за пациенти, които са постигнали траен контрол на активността на заболяването с 4 mg веднъж дневно и отговарящи на изискванията за постепенно намаляване на дозата (вж. точка 5.1).

След като се постигне стабилен отговор, се препоръчва лечението да продължи поне няколко месеца, за да се избегне рецидив. Съотношението полза-риск от лечението трябва да се преоценява на редовни интервали на индивидуална основа.

Трябва да се обмисли прекратяване на лечението при пациенти, при които няма доказателства за терапевтична полза след 36 седмици лечение.

Ювенилен идиопатичен артрит (от 2 до под 18 годишна възраст)

Препоръчителната доза барицитиниб е 4 mg веднъж дневно за пациенти с тегло 30 kg или повече. За пациенти с тегло от 10 kg до под 30 kg препоръчителната доза е 2 mg веднъж дневно.

Трябва да се обмисли прекратяване на лечението при пациенти, при които няма доказателства за терапевтична полза след 12 седмици лечение.

Започване на лечението

Лечение не трябва да се започва при пациенти с абсолютен брой на лимфоцитите (ALC), по-малък от $0,5 \times 10^9$ клетки/l, абсолютен брой на неутрофилите (ANC), по-малък от 1×10^9 клетки/l, или

които имат стойност на хемоглобина, по-ниска от 8 g/dl. Лечение може да се започне след като стойностите се покачат над тези граници (вж. точка 4.4).

Намаляване на дозата

При пациенти, приемащи силни инхибитори на транспортера на органични аниони 3 (OAT3), като пробенецид или които са с креатининов клирънс между 30 и 60 ml/min, препоръчителната доза при педиатрични пациенти трябва да се намали наполовина, а при възрастни пациенти препоръчителната доза е 2 mg.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Препоръчителната доза е 2 mg веднъж дневно при възрастни пациенти с креатининов клирънс между 30 и 60 ml/минута. При педиатрични пациенти с креатининов клирънс между 30 и 60 ml/min препоръчваната доза барицитиниб трябва да се намали наполовина. Барицитиниб не се препоръчва за употреба при пациенти с креатининов клирънс < 30 ml/минута (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане. Барицитиниб не се препоръчва за употреба при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Старческа възраст

Клиничният опит при пациенти на възраст ≥ 75 години е много ограничен.

Педиатрична популация (под 2 години)

Безопасността и ефикасността на барицитиниб при деца под 2 години все още не са установени. Липсват данни. Вижте точка 4.2 по-горе за информацията относно дозировката при деца на възраст 2 години и по-големи.

Безопасността и ефикасността на барицитиниб при деца на възраст под 18 години с алопеция ареата все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение

Барицитиниб трябва да се приема веднъж дневно със или без храна и може да се приема по всяко време на деня.

Алтернативно приложение при деца

При педиатрични пациенти, които не могат да погълтат таблетките цели, може да се обмисли диспергиране на таблетките във вода. За диспергиране на таблетката трябва да се използва само вода. Трябва да се диспергират само необходимият за дозата брой таблетки.

Ако по някаква причина не се приложи цялата суспензия, не диспергирайте и не прилагайте друга таблетка, а изчакайте до следващата планирана доза.

За инструкции относно диспергирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Бременност (вж. точка 4.6)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Барицитиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение при пациенти:

- на възраст 65 години и по-възрастни
- с анамнеза за атеросклеротично сърдечносъдово заболяване или други сърдечносъдови рискови фактори (като настоящи или бивши дългогодишни пушачи);
- с рискови фактори за злокачествено заболяване (напр. настоящо злокачествено заболяване или анамнеза за злокачествено заболяване)

Употреба на JAK инхибитори при пациенти на 65 години и по-възрастни

Като се има предвид повишения риск от MACE, злокачествени заболявания, сериозни инфекции и смъртност по всякаква причина при пациенти на 65 години и по-възрастни, както се наблюдава в голямо рандомизирано проучване на тофацитиниб (друг JAK инхибитор), барицитиниб трябва да се използва при тези пациенти само ако не са налични подходящи алтернативи за лечение.

Инфекции

Съобщавани са сериозни и понякога летални инфекции при пациенти, приемащи други JAK инхибитори.

Барицитиниб се асоциира с повишена честота на инфекции, като инфекции на горните дихателни пътища, в сравнение с плацебо (вж. точка 4.8). В клинични проучвания при ревматоиден артрит комбинацията с метотрексат води до повишена честота на инфекции в сравнение с монотерапия с барицитиниб.

Преди започване на лечение при пациенти с активни, хронични или рецидивиращи инфекции внимателно трябва да се разгледат рисковете и ползите от барицитиниб (вж. точка 4.2). Ако се развие инфекция, пациентът трябва да се мониторира внимателно и лечението трябва временно да бъде прекъснато, ако пациентът не се повлиява от стандартно лечение. Лечението не трябва да се възобновява докато инфекцията не отзвучи.

Тъй като има по-висока честота на инфекции при хората в старческа възраст и при популациите с диабет като цяло, трябва да се внимава при лечението на хора в старческа възраст и пациенти с диабет. При пациенти на възраст над 65 години барицитиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение.

Туберкулоза

Преди започване на лечение пациентите трябва да бъдат изследвани за туберкулоза (ТБК). Барицитиниб не трябва да се прилага на пациенти с активна ТБК. Преди започване на лечение при пациенти с нелекувана преди това латентна ТБК трябва да се има предвид противотуберкулозна терапия.

Хематологични нарушения

Абсолютен брой на неутрофилите (ANC) $< 1 \times 10^9$ клетки/l, абсолютен брой на лимфоцитите (ALC) $< 0,5 \times 10^9$ клетки/l и хемоглобин < 8 g/dl са съобщени в клиничните изпитвания.

Лечение не трябва да се започва или то трябва временно да се прекъсне при пациенти с ANC $< 1 \times 10^9$ клетки/l, ALC $< 0,5 \times 10^9$ клетки/l или хемоглобин < 8 g/dl, наблюдавани по време на рутинно лечение на пациента (вж. точка 4.2).

Рискът от лимфоцитоза се увеличава при пациенти в старческа възраст с ревматоиден артрит. Съобщени са редки случаи на лимфопролиферативни заболявания.

Реактивиране на вирусна инфекция

В клинични проучвания е съобщено за реактивиране на вирусна инфекция, включително случаи на реактивиране на херпес вирус (например, херпес зостер, херпес симплекс) (вж. точка 4.8). В клинични проучвания при ревматоиден артрит херпес зостер се съобщава по-често при пациенти на възраст ≥ 65 години, които преди това са лекувани както с биологични, така и със синтетични конвенционални DMARDs. Ако пациент развие херпес зостер, лечението трябва временно да се прекъсне докато епизодът отзвучи.

Преди започване на лечение с барицитиниб трябва да се извърши скрининг за вирусен хепатит в съответствие с клиничните насоки. Пациенти с данни за активна хепатит В или С инфекция са изключени от клиничните проучвания. Допуска се да участват пациенти, които са позитивни за антитела срещу хепатит С, но са негативни за РНК на вируса на хепатит С. Пациенти с антитела срещу хепатит В повърхностен антиген и хепатит В коров антиген, без хепатит В повърхностен антиген, също са допуска да участват; такива пациенти трябва да бъдат проследявани за експресия на ДНК на вируса на хепатит В (HBV). Ако бъде открита ДНК на HBV, трябва да се направи консултация с хепатолог, за да се определи дали е оправдано прекъсване на лечението.

Ваксинация

Липсват данни относно отговора при ваксиниране с живи ваксини при пациенти, получаващи барицитиниб. Не се препоръчва употребата на живи, атенюирани ваксини по време на лечение с барицитиниб или непосредствено преди него. Преди започване на лечението се препоръчва на всички пациенти и особено на педиатричните пациенти да бъдат направени всички необходими имунизации в съответствие с настоящия имунизационен календар.

Липиди

При педиатрични и възрастни пациенти, лекувани с барицитиниб, е съобщено доза-зависимо повишаване на липидните параметри в кръвта (вж. точка 4.8). Повишените стойности на липопротеин с ниска плътност (LDL) холестерол намаляват до нивата преди лечението в отговор на лечение със статини при възрастни. Както при педиатрични, така и при възрастни пациенти липидните параметри трябва да бъдат оценени приблизително 12 седмици след започване на лечението и след това пациентите трябва да бъдат лекувани съгласно международните клинични насоки за хиперлипидемия.

Повишение на чернодробните трансаминази

Съобщава се за дозозависимо повишаване на активността на аланин трансаминазата (ALT) и аспартат трансаминазата (AST) в кръвта при пациенти, лекувани с барицитиниб (вж. точка 4.8).

В клинични проучвания е съобщено повишаване на ALT и AST до ≥ 5 и ≥ 10 x горната граница на нормата (ULN). В клинични проучвания при ревматоиден артрит, комбинацията с метотрексат

води до нарастване на честотата на повишаване на стойностите на чернодробните трансаминази в сравнение с монотерапия с барицитиниб (вж. точка 4.8).

Ако по време на рутинно лечение на пациент се наблюдава повишаване на стойностите на ALT и AST и се предполага лекарствено-индуцирано увреждане на черния дроб, приемът трябва временно да се спре, докато се изключи тази диагноза.

Злокачествени заболявания

Имуномодулиращите лекарствени продукти могат да увеличат риска от злокачествени заболявания, включително лимфом.

Съобщава се за лимфом и други злокачествени заболявания при пациенти, приемащи JAK инхибитори, включително барицитиниб.

В голямо рандомизирано, контролирано с активно вещество проучване на тофацитиниб (друг JAK инхибитор) при пациенти с ревматоиден артрит на възраст 50 и повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, при тофацитиниб се наблюдава по-висока честота на злокачествени заболявания, особено рак на белия дроб, лимфом и немеланомен рак на кожата (NMSC), в сравнение с инхибиторите на TNF.

При пациенти на възраст над 65 години, пациенти, които са настоящи или бивши дългогодишни пушачи или с други рискови фактори за злокачествено заболяване (напр. настоящо злокачествено заболяване или анамнеза за злокачествено заболяване), барицитиниб трябва да се използва само ако не са налични подходящи алтернативи за лечение.

Препоръчва се периодичен дерматологичен преглед при всички пациенти, особено при тези с рискови фактори за рак на кожата.

Венозен тромбоемболизъм

В ретроспективно обсервационно проучване на балицитиниб при пациенти с ревматоиден артрит е наблюдавана по-висока честота на венозни тромбоемболични събития (ВТС) в сравнение с пациенти, лекувани с TNF инхибитори (вж. точка 4.8).

В голямо рандомизирано контролирано с активно вещество проучване на тофацитиниб (друг JAK инхибитор) при пациенти с ревматоиден артрит на възраст 50 и повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, при тофацитиниб се наблюдава дозозависима по-висока честота на ВТС, включително дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробна емболия (БЕ), в сравнение с TNF инхибиторите.

При пациенти с рискови фактори за сърдечносъдови или злокачествени заболявания (вж. също точка 4.4 “Големи нежелани сърдечносъдови събития (МАСЕ)” и “Злокачествено заболяване”) барицитиниб трябва да се използва само ако не са налични подходящи алтернативи за лечение.

При пациенти с известни рискови фактори за ВТС, различни от рискови фактори за сърдечносъдово или злокачествено заболяване, барицитиниб трябва да се използва с повишено внимание. Рисковите фактори за ВТС, различни от рискови фактори за сърдечносъдово или злокачествено заболяване, включват предишно ВТС, пациенти, подложени на голяма операция, обездвижване, използване на комбинирани хормонални контрацептиви или хормонозаместителна терапия и наследствено нарушение на коагулацията.

По време на лечението с барицитиниб, състоянието на пациентите трябва да бъде оценявано периодично, за да се оценят промените в риска от ВТС.

Незабавно оценете пациентите с признаци и симптоми на ВТС и преустановете приложението на барицитиниб при пациенти със съмнение за ВТС, независимо от дозата или показанието.

Големи нежелани сърдечносъдови събития (МАСЕ)

В ретроспективно обсервационно проучване на барицитиниб при пациенти с ревматоиден артрит е наблюдавана по-висока честота на МАСЕ в сравнение с пациенти, лекувани с TNF инхибитори.

В голямо рандомизирано, контролирано с активно вещество проучване на тофацитиниб (друг JAK инхибитор) при пациенти с ревматоиден артрит на възраст 50 и повече години с поне един допълнителен сърдечносъдов рисков фактор, при тофацитиниб се наблюдава по-висока честота на големи нежелани сърдечносъдови събития (МАСЕ), определени като сърдечносъдова смърт, нелетален инфаркт на миокарда (МИ) и нелетален инсулт, (друг инхибитор на JAK), в сравнение с инхибиторите на TNF.

По тази причина при пациенти над 65-годишна възраст, пациенти, които са настоящи или бивши дългогодишни пушачи, и пациенти с анамнеза за атеросклеротично сърдечносъдово заболяване или други сърдечносъдови рискови фактори, барицитиниб трябва да се използва само при липса на подходящи алтернативи за лечение.

Лабораторен мониторинг

Таблица 1. Лабораторни изследвания и насоки за мониториране

Лабораторно изследване	Действие	Насоки за мониториране
Липидни параметри	Пациентите трябва да бъдат лекувани в съответствие с международните клинични насоки за хиперлипидемия	12 седмици след започване на лечението и след това в съответствие с международните клинични насоки за хиперлипидемия
Абсолютен брой на неутрофилите (ANC)	Лечението трябва да бъде прекъснато, ако ANC е $< 1 \times 10^9$ клетки/l и може да започне отново щом като ANC се върне над тази стойност	Преди започване на лечението и след това в съответствие с рутинното лечение на пациента
Абсолютен брой на лимфоцитите (ALC)	Лечението трябва да бъде прекъснато, ако ALC е $< 0,5 \times 10^9$ клетки/l и може да започне отново щом като ALC се върне над тази стойност	
Хемоглобин (Hb)	Лечението трябва да бъде прекъснато, ако Hb е < 8 g/dl и може да започне отново щом като Hb се върне над тази стойност	
Чернодробни трансaminaзи	Лечението трябва временно да бъде прекъснато, ако се предполага лекарствено-индуцирано увреждане на черния дроб	

Имуносупресивни лекарствени продукти

Не се препоръчва комбинация с биологични DMARDs, биологични имуномодулатори или други инхибитори на Janus киназата (JAK), тъй като риск от допълнителна имуносупресия не може да бъде изключен.

При ревматоиден артрит и ювенилен идиопатичен артрит, данните относно употребата на барицитиниб с мощни имуносупресивни лекарствени продукти различни от метотрексат (например азатиоприн, такролимус, циклоспорин) са ограничени. Трябва да се внимава при използване на подобни комбинации (вж. точка 4.5).

При атопичен дерматит и алопеция ареата комбинацията с циклоспорин или други мощни имуносупресори не е проучена и не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Свръхчувствителност

От постмаркетинговия опит са съобщени случаи на свръхчувствителност, свързана с приложението на барицитиниб. Ако възникне някаква сериозна алергична или анафилактична реакция, лечението трябва незабавно да се прекрати.

Дивертикулит

В клинични изпитвания и от постмаркетингови източници са съобщени случаи на дивертикулит и гастроинтестинална перфорация (вж. точка 4.8). Барицитиниб трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с дивертикуларна болест и особено при пациенти на продължително съпътстващо лечение с лекарствени продукти, свързани с повишен риск от дивертикулит: нестероидни противовъзпалителни лекарства, кортикостероиди и опиоидни аналгетици. Пациентите с новопоявили се абдоминални признаци и симптоми трябва незабавно да бъдат оценени за ранно идентифициране на дивертикулит или гастроинтестинална перфорация.

Хипогликемия при пациенти на антидиабетно лечение

Има съобщения за хипогликемия след започване на лечение с инхибитори на JAK, включително барицитиниб, при пациенти, получаващи лекарства за диабет. В случай на поява на хипогликемия може да е необходимо да се коригира дозата на антидиабетното лекарство.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Имуносупресивни лекарствени продукти

Не е изучавана комбинацията с биологични DMARDs, биологични имуномодулатори или други JAK инхибитори. При ревматоиден артрит и ювенилен идиопатичен артрит, употребата на барицитиниб с мощни имуносупресивни лекарствени продукти, като азатиоприн, такролимус или циклоспорин, е ограничена в клинични проучвания и не може да бъде изключен риск от допълнителна имуносупресия. При атопичен дерматит и алопеция ареата комбинацията с циклоспорин или други мощни имуносупресори не е проучена и не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Възможности други лекарствени продукти да повлияят върху фармакокинетиката на барицитиниб

Транспортери

In vitro барицитиниб е субстрат за транспортера на органични аниони 3 (OAT3), P-гликопротеина (Pgp), протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP) и протеина за екструзия на множество лекарства и токсини (MATE -multidrug and toxic extrusion)2-K. В клиничнофармакологични проучвания приложението на доза пробенецид (инхибитор на OAT3 със силен инхибиторен потенциал) води до приблизително 2-кратно увеличаване на $AUC_{(0-\infty)}$ без промяна на t_{max} или C_{max} на барицитиниб. Следователно при пациенти, приемащи инхибитори на OAT3 със силен инхибиторен потенциал, като пробенецид, препоръчителната доза барицитиниб трябва да се намали наполовина (вж. точка 4.2). Не са провеждани клиничнофармакологични проучвания с инхибитори на OAT3 с по-слаб инхибиторен потенциал. Предлекарството лефлуномид бързо се превръща в терифлуномид, който е слаб инхибитор на OAT3, и следователно може да доведе до увеличаване на експозицията на барицитиниб. Тъй като не са провеждани специални проучвания за взаимодействие, трябва да се внимава при едновременно приложение на лефлуномид или терифлуномид с барицитиниб. Едновременната употреба на инхибиторите на OAT3 ибупрофен и диклофенак може да доведе до увеличаване на експозицията на барицитиниб, въпреки че техният инхибиторен потенциал към OAT3 е по-слаб в сравнение с пробенецид и следователно не се очаква клинично значимо взаимодействие. Едновременното приложение на барицитиниб с циклоспорин (инхибитор на P-gp/BCRP) или метотрексат (субстрат на някои транспортни протеини, включително OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 и MRP4) не води до клинично значими ефекти върху експозицията на барицитиниб.

Цитохром P450 изоензими

In vitro барицитиниб е субстрат на цитохром P450 изоензим (CYP)3A4, макар че по-малко от 10 % от дозата се метаболизира чрез окисление. В клиничнофармакологични проучвания, едновременното приложение на барицитиниб с кетоконазол (силен инхибитор на CYP3A) не води до клинично значим ефект върху фармакокинетиката на барицитиниб. Едновременното приложение на барицитиниб с флуконазол (умерен инхибитор на CYP3A/CYP2C19/CYP2C9) или рифампицин (силен индуктор на CYP3A) не води до клинично значимо промени в експозицията на барицитиниб.

Лекарства, модифициращи стомашното рН

Повишаването на стомашното рН при прием на омепразол няма клинично значим ефект върху експозицията на барицитиниб.

Възможности на барицитиниб да повлияе върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Транспортери

In vitro барицитиниб не е инхибитор на OAT1, OAT2, OAT3, транспортера на органични катиони (OCT) 2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 и MATE2-K в клинично значими концентрации. Барицитиниб може да бъде инхибитор на OCT1 с клинично значение, въпреки че понастоящем не са известни селективни субстрати на OCT1, за които може да се предвидят клинично значими взаимодействия. В клиничнофармакологични проучвания няма клинично значими ефекти върху експозицията при едновременното приложение на барицитиниб с дигоксин (субстрат на P-gp) или с метотрексат (субстрат на различни транспортни протеини).

Цитохром P450 изоензими

В клиничнофармакологични проучвания едновременното приложение на барицитиниб със субстратите на CYP3A симвастатин, етинил естрадиол или левоноргестрел не води до клинично значими промени във фармакокинетиката на тези лекарства.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Доказано е, че сигналният път JAK/STAT участва в клетъчната адхезия и поляризация, което може да окаже влияние върху ранното ембрионално развитие. Липсват достатъчно данни от употребата на барицитиниб при бременни жени. Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Барицитиниб е тератогенен при плъхове и зайци. Проучвания при животни показват, че барицитиниб може да има вредни ефекти върху развитието на костите *in utero* при приложение на по-високи дози.

Барицитиниб е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и най-малко в продължение на 1 седмица след него. Ако пациентка забременее докато приема барицитиниб, родителите трябва да бъдат информирани за възможния риск за фетуса.

Кърмене

Не е известно дали барицитиниб/метаболитите се екскретира(ат) в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на барицитиниб в млякото (вж. точка 5.3).

Не може да бъде изключен риск за новородените/кърмачетата и барицитиниб не трябва да се използва по време на кърмене. Трябва да се вземе решение дали да се прекрати кърменето или да се спре терапията, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Проучвания при животни предполагат, че лечението с барицитиниб притежава потенциал за намаляване на фертилитета при жени, докато получават терапията, но няма ефект върху сперматогенезата при мъже (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Барицитиниб не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции с барицитиниб са повишени стойности на LDL холестерол (26,0 %), инфекции на горните дихателни пътища, (16,9 %), главоболие (5,2 %), херпес симплекс (3,2 %) и инфекции на пикочните пътища (2,9 %). Тежко протичаща пневмония и тежък херпес зостер се срещат рядко при пациенти с ревматоиден артрит.

Списък на нежеланите лекарствени реакции, представен в таблица

Оценка на честотата: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$). Честотата в таблица 2 се основава на интегрирани данни от клинични проучвания при възрастни пациенти и/или в постмаркетингови условия за показанията ревматоиден артрит, атопичен дерматит и алоpecia areata, освен ако не е посочено друго; когато се наблюдават забележими разлики в честотата между показанията, те са представени като забележки под таблицата.

Таблица 2. Нежелани реакции

Системо- органен клас	Много чести	Чести	Нечести
Инфекции и инфестации	Инфекции на горните дихателни пътища	Херпес зостер ^б Херпес симплекс Гастроентерит Инфекции на пикочните пътища Пневмония ^г Фоликулит ^ж	
Нарушения на кръвта и лимфната система		Тромбоцитоза >600 x 10 ⁹ клетки/l ^{а, г}	Неутропения <1 x 10 ⁹ клетки/l ^а
Нарушения на имунната система			Подуване на лицето, Уртикария
Нарушения на метаболизма и храненето	Хиперхолестеролемия ^а		Хипертриглицеридемия ^а
Нарушения на нервната система		Главоболие	
Съдови нарушения			Дълбока венозна тромбоза ^б
Респираторни, гръдни и медиастинални и нарушения			Белодробна емболия ^с
Стомашно-чревни нарушения		Гадене ^г Коремна болка ^г	Дивертикулит
Хепатобилиарни нарушения		Повишени стойности на ALT ≥ 3 x ULN ^{а, г}	Повишени стойности на AST ≥ 3 x ULN ^{а, д}
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив Акне ^в	
Изследвания		Повишени стойности на креатинфосфокиназата >5 x ULN ^{а, в}	Покачване на теллото

^а Включва промени, открити по време на лабораторния мониторинг (вж. текста по-долу).

- ^б Честотата на херпес зостер и дълбока венозна тромбоза се основава на клинични изпитвания при ревматоиден артрит.
- ^в В клиничните изпитвания при ревматоиден артрит акне и повишени стойности на креатинфосфокиназа > 5 x ULN са в категория по честота „нечести“.
- ^г В клиничните изпитвания при atopичен дерматит гадене и повишени стойности на ALT ≥ 3 x ULN са в категория по честота „нечести“. В клинични изпитвания при алоpecia ареата коремна болка е в категория по честота „нечести“. В клинични изпитвания при atopичен дерматит и алоpecia ареата пневмония и тромбоцитоза > 600 x 10⁹ клетки/l, са в категория по честота „нечести“.
- ^д В клинични изпитвания при алоpecia ареата стойност на AST ≥ 3 x ULN е в категория по честота „чести“
- ^е Честотата на белодробна емболия се основава на клинични изпитвания при ревматоиден артрит и atopичен дерматит.
- ^ж Фоликулит е наблюдаван в клинични изпитвания при алоpecia ареата. Обикновено се локализира в областта на скалпа, свързан е с растежа на косата.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Стомашно-чревни нарушения

В клинични проучвания при ревматоиден артрит при нелекувани пациенти, в продължение на 52 седмици, честотата на гадене е по-висока при комбинираното лечение с метотрексат и барицитиниб (9,3 %) в сравнение с монотерапия с метотрексат (6,2 %) или монотерапия с барицитиниб (4,4 %). В интегрираните данни от клинични изпитвания при ревматоиден артрит, atopичен дерматит и алоpecia ареата гаденето е най-често срещано през първите 2 седмици на лечението.

Случаите на коремна болка обикновено са леки, преходни, не са свързани с инфекциозни или възпалителни стомашно-чревни нарушения и не водят до прекъсване на лечението.

Инфекции

В интегрираните данни от клинични изпитвания при ревматоиден артрит, atopичен дерматит и алоpecia ареата, повечето инфекции са леки до умерени по тежест. В проучвания, включващи и двете дози, инфекции са съобщени съответно при 31,0 %, 25,7 % и 26,7 % от пациентите в групите с 4 mg, 2 mg и плацебо. В клинични проучвания при ревматоиден артрит комбинацията с метотрексат води до повишена честота на инфекции в сравнение с монотерапията с барицитиниб. Честотата на херпес зостер е определена като „чести“ при ревматоиден артрит, „много редки“ при atopичен дерматит и „нечести“ при алоpecia ареата. В клиничните изпитвания за atopичен дерматит има по-малко кожни инфекции, изискващи антибиотично лечение, при барицитиниб, отколкото при плацебо.

Честотата на сериозни инфекции при барицитиниб е подобна на плацебо. Честотата на сериозни инфекции остава стабилна по време на продължителна експозиция. Общата честота на сериозни инфекции в програмата за клинични изпитвания при ревматоиден артрит е 3,2 на 100 пациентогодини, 2,1 при atopичен дерматит и 0,8 при алоpecia ареата. Сериозна пневмония и сериозен херпес зостер се срещат рядко при пациенти с ревматоиден артрит.

Повишение на чернодробните трансминази

Дозозависими повишения на активността на ALT и AST в кръвта са съобщени в проучвания с продължителност повече от 16 седмици. Повишенията на средните стойности на ALT/AST остават стабилни във времето. Повечето случаи на повишаване на чернодробните трансминази ≥ 3 x ULN са били безсимптомни и преходни.

При пациенти с ревматоиден артрит, комбинацията от барицитиниб с потенциално хепатотоксични лекарствени продукти, като метотрексат, води до увеличение на честота на тези повишения.

Повишаване на липидите

В интегрираните данни от клинични изпитвания при ревматоиден артрит, атопичен дерматит и алоpecia ареата, лечението с барицитиниб се свързва с доза-зависимо повишаване на липидните параметри, включително на общия холестерол, LDL холестерол и липопротеин с висока плътност (HDL) холестерол. Няма промяна в съотношението LDL/HDL. Повишаване на стойностите е наблюдавано към 12-та седмица, като те остават стабилни след това на по-висока стойност отколкото изходната, включително в дългосрочни разширени проучвания при ревматоиден артрит. Средните стойности на общия и LDL холестерол се повишават до 52 седмица при пациенти с атопичен дерматит и алоpecia ареата. В клинични изпитвания при ревматоиден артрит лечението с барицитиниб е свързано с дозозависимо повишаване на триглицеридите. В клиничните изпитвания при атопичен дерматит и алоpecia ареата не е имало повишаване на нивата на триглицеридите.

Повишените стойности на LDL холестерол намаляват до нивата преди лечението в отговор на лечение със статини.

Креатинфосфокиназа (СРК)

Лечението с барицитиниб е свързано с дозозависимо повишаване на СРК. Средната стойност на СРК се повишава на седмица 4 и остава на по-висока стойност от изходното ниво след това. При всички показания повечето случаи на повишаване на СРК > 5 x ULN са преходни и не изискват прекъсване на лечението.

В клиничните изпитвания няма потвърдени случаи на рабдомиолиза.

Неутропения

Средният брой на неутрофилите намалява на седмица 4 и остава стабилен на по-ниска стойност от изходната с течение на времето. Няма ясна връзка между неутропенията и появата на сериозни инфекции. Въпреки това в клинични проучвания лечението е прекъсвано във връзка с $ANC < 1 \times 10^9$ клетки/л.

Тромбоцитоза

Наблюдавано е дозозависимо повишение на средния брой на тромбоцитите, което остава стабилно във времето на по-висока стойност отколкото изходната.

Педиатрична популация

Ювенилен идиопатичен артрит

Общо 220 пациенти на възраст от 2 до под 18 годишна възраст са били с експозиция на някаква доза барицитиниб в програмата за клинично изпитване на ювенилен идиопатичен артрит, което представлява 326 пациентогодини експозиция.

При педиатрични пациенти, лекувани с барицитиниб в плацебо-контролирания двойносляп рандомизиран период на отнемане в клиничното изпитване за ювенилен идиопатичен артрит (n=82), главоболието е много често (11 %), неутропенията < 1 000 клетки/mm³ е честа (2,4 %, един пациент) и белодробната емболия е честа (1,2 %, един пациент).

Педиатричен атопичен дерматит

Оценката на безопасността при деца и юноши се основава на данните за безопасност от фаза III на изпитването BREEZE-AD-PEDS, в което 466 пациенти на възраст между 2 и 18 години са получили някаква доза барицитиниб. Като цяло, профилът на безопасност при тези пациенти е сравним с този, наблюдаван при популацията на възрастните участници. Неутропенията (< 1 x 10⁹ клетки/л) е по-честа (1,7%) в сравнение с възрастните.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

В клинични проучвания, на възрастни пациенти са прилагани единични дози до 40 mg и многократни дози до 20 mg дневно в продължение на 10 дни без дозолимитираща токсичност. Не са установени специфични прояви на токсичност. Фармакокинетичните данни за единична доза от 40 mg при здрави доброволци показват, че повече от 90 % от приложената доза се очаква да бъде елиминирана в рамките на 24 часа. В случай на предозиране се препоръчва пациентът да бъде наблюдаван за признаци и симптоми на нежелани реакции. Пациенти, които развиват нежелани реакции, трябва да получат подходящо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, селективни имуносупресори, АТС код: L04AF02

Механизъм на действие

Барицитиниб е селективен и обратим инхибитор на Janus киназа (JAK)1 и JAK2. При тестове с изолирани ензими барицитиниб инхибира активността на JAK1, JAK2, тирозин киназа 2 и JAK3 със стойности на IC₅₀ съответно 5,9; 5,7; 53 и > 400 nM.

Janus киназите (JAKs) са ензими, които трансдуцират вътреклетъчните сигнали от рецепторите на клетъчната повърхност за редица цитокини и растежни фактори, които участват в хематопоезата, възпалението и имунната функция. В рамките на вътреклетъчния сигналния път, JAKs фосфорилират и активират сигналните трансдюзери и активаторите на транскрипцията (STATs), които активират експресията на гените в клетката. Барицитиниб модулира тези сигнални пътища посредством частично инхибиране на ензимната активност на JAK1 и JAK2, като по този начин намалява фосфорилирането и активирането на STATs.

Фармакодинамични ефекти

Инхибиране на IL-6 индуцираното STAT3 фосфорилиране

Приложението на барицитиниб води до доза-зависимо инхибиране на IL-6 индуцираното STAT3 фосфорилиране в цяла кръв от здрави доброволци, с максимално инхибиране, постигнато 2 часа след приложение на дозата, което до 24 часа се връща почти до изходното ниво.

Имуноглобулини

Средните стойности на IgG, IgM и IgA в серума намаляват до 12 седмици след започване на лечението и остават стабилни най-малко 104 седмици на стойност, по-ниска от най-ниската стойност на изходно ниво. При повечето пациенти промените в стойностите на имуноглобулините се наблюдават в рамките на нормалните референтни граници.

Лимфоцити

Средният абсолютен брой на лимфоцитите се увеличава до 1 седмица след началото на лечението, връща се до изходните стойности до седмица 24 и след това остава стабилен в продължение най-

малко на 104 седмици. При повечето пациенти промените в броя на лимфоцитите се наблюдава в рамките на нормалните референтни граници.

C-реактивен протеин

При пациенти с ревматоиден артрит намаление на стойностите на C-реактивния протеин (CRP) в серума се наблюдава още през 1-та седмица след започване на лечението и се задържа през цялото време на приложение.

Креатинин

В клинични изпитвания барицитиниб индуцира средно повишение в нивата на серумния креатинин от 3,8 $\mu\text{mol/l}$ след двуседмично лечение, което се задържа стабилно след това. Това може да се дължи на инхибирането от барицитиниб на секрецията на креатинин в бъбречните тубули. Следователно скоростта на гломерулната филтрация, изчислена на базата на серумния креатинин, може да е леко намалена без реална загуба на бъбречна функция или поява на нежелани реакции от страна на бъбреците. При алоpecia ареата средните стойности на серумния креатинин продължават да нарастват до седмица 52. При атопичен дерматит и алоpecia ареата, барицитиниб се свързва с понижение на цистатин С (използван също за оценка на скоростта на гломерулната филтрация) на 4-та седмица, без последващо понижение след това.

In vitro модели на кожа

В *in vitro* модел на човешка кожа, третирана с провъзпалителни цитокини (т.е. IL-4, IL-13, IL-31), барицитиниб намалява експресията на pSTAT3 в епидермалните кератиноцити и повишава експресията на филагрин, протеин, който играе роля в бариерната функция на кожата и в патогенезата на атопичния дерматит.

Проучване по отношение на ваксини

Влиянието на барицитиниб върху хуморалния отговор към неживи ваксини е оценено при 106 пациенти с ревматоиден артрит в условията на лечение с установени дози барицитиниб 2 или 4 mg, които получават инактивирана пневмококова ваксина или ваксина срещу тетанус. Повечето от тези пациенти (n = 94) са лекувани едновременно с метотрексат. За общата популация пневмококовата ваксина води до задоволителен IgG имуен отговор при 68 % (95 % CI: 58,4 %, 76,2 %) от пациентите. При 43,1 % (95 % CI: 34 %, 52,8 %) от пациентите е постигнат задоволителен IgG имуен отговор към ваксината срещу тетанус.

Клинична ефикасност

Ревматоиден артрит

Ефикасността и безопасността на барицитиниб веднъж дневно са оценени в 4 рандомизирани двойнослепи, многоцентрови проучвания фаза III при възрастни пациенти с умерено тежък до тежък активен ревматоиден артрит, диагностициран съгласно критериите на ACR/EULAR 2010 (Таблица 3). На изходно ниво се изисква наличието на най-малко 6 болезнени и 6 подути стави.

Всички пациенти, които завършват тези проучвания, са подходящи за включване в дългосрочно разширено проучване до 7 години допълнително лечение.

Таблица 3. Резюме на клиничните проучвания

Име на проучването (продължителност)	Популация (брой)	Рамена на лечение	Резюме на основните измерители за резултат
RA-BEGIN (52 седмици)	Нелекувани с MTX ¹ (584)	<ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib 4 mg QD • Baricitinib 4 mg QD + MTX • MTX 	<ul style="list-style-type: none"> • Първична крайна точка: ACR20 на седмица 24 • Физическа функция (HAQ-DI) • Рентгенографска прогресия (mTSS) • Ниска активност на заболяването и ремисия (SDAI)
RA-BEAM (52 седмици)	MTX-IR ² (1305)	<ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib 4 mg QD • Адалимумаб 40 mg SC Q2W • Плацебо <p>Всички пациенти на основно лечение с MTX</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Първична крайна точка: ACR20 на седмица 12 • Физическа функция (HAQ-DI) • Рентгенографска прогресия (mTSS) • Ниска активност на заболяването и ремисия (SDAI) • Сутрешна скованост на ставите
RA-BUILD (24 седмици)	cDMARD-IR ³ (684)	<ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib 4 mg QD • Baricitinib 2 mg QD • Плацебо <p>На базова терапия с cDMARDs⁵, ако са на установена доза cDMARD при влизане в проучването</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Първична крайна точка: ACR20 на седмица 12 • Физическа функция (HAQ-DI) • Ниска активност на заболяването и ремисия (SDAI) • Рентгенографска прогресия (mTSS) • Сутрешна скованост на ставите
RA-BEACON (24 седмици)	TNF-IR ⁴ (527)	<ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib 4 mg QD • Baricitinib 2 mg QD • Плацебо <p>На базова терапия с cDMARDs⁵</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Първична крайна точка: ACR20 на седмица 12 • Физическа функция (HAQ-DI) • Ниска активност на заболяването и ремисия (SDAI)

Съкращения: IR = респондери с незадоволителен отговор; QD = Once daily - веднъж дневно; Q2W = Once every 2 weeks - веднъж на 2 седмици; SC = Subcutaneously - подкожно; ACR = American College of Rheumatology - Американски колеж по ревматология; SDAI = Simplified Disease Activity Index – опростен индекс за оценка на болестна активност; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index – въпросник за оценка на здравето с показател за инвалидизиране; mTSS = modified Total Sharp Score – модифициран общ скор по Sharp

¹ Пациенти, които са получили по-малко от 3 дози метотрексат (MTX); нелекувани с други конвенционални или биологични DMARDs

² Пациенти, с незадоволително повлияване от MTX (+/- други cDMARDs); нелекувани с биологични средства

³ Пациенти, с незадоволително повлияване от или непоносимост към ≥ 1 cDMARDs; нелекувани с биологични средства

⁴ Пациенти, с незадоволително повлияване от или непоносимост към ≥ 1 bDMARDs; включително най-малко един инхибитор на TNF

⁵ Най-често едновременно прилаганите cDMARDs са MTX, хидрохлороквин, лефлуномид и сулфасалазин

Клиничен отговор

Във всички проучвания пациентите, лекувани с барицитиниб 4 mg веднъж дневно, имат статистически значимо по-изразен ACR20, ACR50 и ACR70 отговор към 12-та седмица в сравнение с плацебо, метотрексат (MTX) или адалимумаб (Таблица 4). Времето до поява на ефект е бързо при различните критерии за резултат, със значимо по-изразен отговор, наблюдаван още на седмица 1. Наблюдавана е продължителна, трайна степен на отговор, с ACR20/50/70 отговори, които се задържат най-малко за 2 години, включително при дългосрочното разширено проучване.

Лечението с барицитиниб 4 mg, като монотерапия или в комбинация с cDMARDs, води до значимо подобрение на всички отделни компоненти на ACR, включително брой на болезнените и оточните стави, обща оценка на пациента и лекаря, HAQ-DI, оценка на болката и CRP, в сравнение с плацебо, с MTX или с адалимумаб.

Не са наблюдавани значими разлики по отношение на ефикасността и безопасността в подгрупите, определени според вида на съпътстващите DMARDs, използвани в комбинация с барицитиниб.

Ремисия и ниска болестна активност

Статистически значимо по-голям дял от пациентите, лекувани с барицитиниб 4 mg, в сравнение с пациентите, получавали плацебо или MTX, постигат ремисия (SDAI \leq 3,3 и CDAI \leq 2,8) или ниска болестна активност или ремисия (DAS28-ESR или DAS28-hsCRP \leq 3,2 и DAS28-ESR или DAS28-hsCRP $<$ 2,6) на седмица 12 и седмица 24 (Таблица 4).

Наблюдавана е по-висока честота на ремисия в сравнение с плацебо още на седмица 4. Честотата на ремисия и честотата на ниска болестна активност се задържат за най-малко 2 години. Данните от дългосрочно разширено проучване до 6 години проследяване показват трайно ниски нива на активност/ремисия на заболяването.

Таблица 4: Повлияване, ремисия и физическа функция

Проучване	RA-BEGIN Пациенти, нелекувани с MTX			RA-BEAM Пациенти, лекувани с MTX-IR			RA-BUILD Пациенти, лекувани с cDMARD-IR			RA-BEACON Пациенти, лекувани с TNF-IR		
	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:												
Седмица 12	59 %	79 %***	77 %***	40 %	70 %***†	61 %***	39 %	66 %***	62 %***	27 %	49 %***	55 %***
Седмица 24	62 %	77 %**	78 %***	37 %	74 %***†	66 %***	42 %	61 %***	65 %***	27 %	45 %***	46 %***
Седмица 52	56 %	73 %***	73 %***		71 %††	62 %						
ACR50:												
Седмица 12	33 %	55 %***	60 %***	17 %	45 %***††	35 %***	13 %	33 %***	34 %***	8 %	20 %**	28 %***
Седмица 24	43 %	60 %**	63 %***	19 %	51 %***	45 %***	21 %	41 %***	44 %***	13 %	23 %*	29 %***
Седмица 52	38 %	57 %***	62 %***		56 %†	47 %						
ACR70:												
Седмица	16 %	31 %***	34 %***	5 %	19 %***†	13 %***	3 %	18 %***	18 %***	2 %	13 %***	11 %**

12												
Седмица 24	21 %	42 %***	40 %***	8 %	30 %****†	22 %***	8 %	25 %***	24 %** *	3 %	13 %***	17 %***
Седмица 52	25 %	42 %***	46 %***		37 %	31 %						
DAS28-hsCRP ≤ 3,2:												
Седмица 12	30 %	47 %***	56 %***	14 %	44 %****†	35 %***	17 %	36 %***	39 %***	9 %	24 %***	32 %***
Седмица 24	38 %	57 %***	60 %***	19 %	52 %***	48 %***	24 %	46 %***	52 %***	11 %	20 %*	33 %***
Седмица 52	38 %	57 %***	63 %***		56 %†	48 %						
SDAI ≤ 3,3:												
Седмица 12	6 %	14 %*	20 %***	2 %	8 %***	7 %***	1 %	9 %***	9 %***	2 %	2 %	5 %
Седмица 24	10 %	22 %**	23 %***	3 %	16 %***	14 %***	4 %	17 %***	15 %***	2 %	5 %	9 %**
Седмица 52	13 %	25 %**	30 %***		23 %	18 %						
CDAI ≤ 2,8:												
Седмица 12	7 %	14 %*	19 %***	2 %	8 %***	7 %**	2 %	10 %***	9 %***	2 %	3 %	6 %
Седмица 24	11 %	21 %**	22 %**	4 %	16 %***	12 %***	4 %	15 %***	15 %***	3 %	5 %	9 %*
Седмица 52	16 %	25 %*	28 %**		22 %	18 %						
HAQ-DI минимална клинично значима разлика (намаление в скората на въпросника HAQ-DI ≥ 0,30):												
Седмица 12	60 %	81 %***	77 %***	46 %	68 %***	64 %***	44 %	60 %***	56 %**	35 %	48 %*	54 %***
Седмица 24	66 %	77 %*	74 %	37 %	67 %****†	60 %***	37 %	58 %***	55 %***	24 %	41 %***	44 %***
Седмица 52	53 %	65 %*	67 %**		61 %	55 %						

Забележка: дяловете на респондерите във всяка времева точка се базират на пациентите, които първоначално са рандомизирани да получават лечение (N). Пациентите, които са прекъснали лечението или са получили спасителна терапия, се разглеждани след това като нереспондери. Съкращения: ADA = адалимумаб; BARI = барицитиниб; IR = незадоволителен отговор; MTX = метотрексат; PBO = плацебо

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ спрямо плацебо (спрямо MTX при проучването RA-BEGIN)

† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ спрямо адалимумаб

Рентгенографски отговор

Ефектът на барицитиниб върху прогресията на структурното увреждане на ставите е оценен рентгенографски в проучванията RA-BEGIN, RA-BEAM и RA-BUILD и е оценен с помощта на модифицирания общ скор по Sharp (mTSS - modified Total Sharp Score) и неговите компоненти, скората за ерозия и скората за стесняване на ставното пространство.

Лечението с барицитиниб 4 mg води до статистически значимо инхибиране на прогресията на структурното увреждане на ставите (Таблица 5). Анализите на скората за ерозия и скората за стесняване на ставното пространство са в съответствие с общите скорове. Делът на пациентите без

рентгенографска прогресия (промяна в mTSS ≤ 0) е значимо по-голям при лечение с барицитиниб 4 mg в сравнение с плацебо на седмица 24 и седмица 52.

Таблица 5. Рентгенографски промени

Проучване	RA-BEGIN Пациенти, нелекувани с MTX			RA-BEAM Пациенти, лекувани с MTX-IR			RA-BUILD Пациенти, лекувани с cDMARD-IR		
	MTX	BARI 4 mg	BARI 4 mg + MTX	PBO ^a	BARI 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg
Модифициран общ скор по Sharp, средна промяна от изходната стойност:									
Седмица 24	0,61	0,39	0,29*	0,90	0,41***	0,33***	0,70	0,33*	0,15**
Седмица 52	1,02	0,80	0,40**	1,80	0,71***	0,60***			
Дял на пациентите без рентгенографска прогресия^b:									
Седмица 24	68 %	76 %	81 %**	70 %	81 %***	83 %***	74 %	72 %	80 %
Седмица 52	66 %	69 %	80 %**	70 %	79 %**	81 %**			

Съкращения: ADA = адалимумаб; BARI = барицитиниб; IR = респондери с незадоволителен отговор; MTX = метотрексат; PBO = плацебо

^a Данни за плацебо на 52-та седмица, получени с помощта на линейно екстраполиране

^b Без прогресия, определено като промяна в mTSS ≤ 0 .

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ спрямо плацебо (спрямо MTX при проучването RA-BEGIN)

Повлияване на физическата функция и резултати, свързани със здравето

Лечението с барицитиниб 4 mg, като монотерапия или в комбинация с cDMARDs, води до значимо подобрение във физическата функция (HAQ-DI) и болка (0-100 визуална аналогова скала) в сравнение с всички компаратори (плацебо, MTX, адалимумаб). Подобрение е наблюдавано още през седмица 1 и в проучванията RA-BEGIN и RA-BEAM то се задържа в продължение на 52 седмици.

В проучванията RA-BEAM и RA-BUILD лечението с барицитиниб 4 mg води до значимо подобрение в средната продължителност и тежестта на сутрешната скованост на ставите в сравнение с плацебо или с адалимумаб, както е оценено с помощта на ежедневни електронни дневници на пациентите.

Във всички проучвания пациентите, лекувани с барицитиниб, съобщават за подобрение в съобщеното от пациента качество на живот, измерено с помощта на скората за физически компоненти от краткия въпросник (36) за проучване на здравословното състояние (SF-36) (Short Form (36) Health Survey (SF-36) Physical Component Score) и намаляване на умората, измерено с помощта на скората за оценка на умората по въпросника за функционална оценка на лечението на хронично заболяване-умора (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score) (FACIT-F).

Барицитиниб 4 mg спрямо 2 mg

Разликите в ефикасността между дозата 4 mg и дозата 2 mg са най-забележими в популацията, лекувана с bDMARD- незадоволителен отговор (IR) (проучване RA-BEACON), при която е доказано статистически значимо подобрение в компонентите на ACR за брой оточни стави, брой болезнени стави и CUE за барицитиниб 4 mg в сравнение с плацебо на седмица 24, но не и за барицитиниб 2 mg в сравнение с плацебо. Освен това както при проучването RA-BEACON, така и

при проучването RA-BUILD, появата на ефекта е по-бърза и размерът на ефекта като цяло е по-голям при групите, получаващи доза 4 mg, в сравнение с групите, получаващи доза 2 mg.

В дългосрочното разширено проучване пациенти от проучванията RA-BEAM, RA-BUILD и RA-BEACON, които постигат продължителна ниска болестна активност или ремисия ($CDAI \leq 10$) след най-малко 15-месечно лечение с барицитиниб 4 mg веднъж дневно, са рандомизирани повторно в съотношение 1:1 двойносляпо да продължат лечението с 4 mg веднъж дневно или да намалят дозата на 2 mg веднъж дневно. По-голямата част от пациентите поддържат ниска болестна активност или ремисия на базата на скората по скалата CDAI :

- на седмица 12: 451/498 (91 %), които продължават да получават доза 4 mg спрямо 405/498 (81 %), които получават намалена доза от 2 mg ($p \leq 0,001$)
- на седмица 24: 434/498 (87 %), които продължават да получават доза 4 mg спрямо 372/498 (75 %), които получават намалена доза от 2 mg ($p \leq 0,001$)
- на седмица 48: 400/498 (80 %), които продължават да получават доза 4 mg спрямо 343/498 (69 %), които получават намалена доза от 2 mg ($p \leq 0,001$)
- на седмица 96: 347/494 (70 %), които продължават да получават доза 4 mg спрямо 297/496 (60 %), които получават намалена доза от 2 mg ($p \leq 0,001$)

По-голямата част от пациентите, които губят своя статус на ниска болестна активност или ремисия след намаляване на дозата, може да си възвърнат контрола над заболяване след като дозата бъде върната на 4 mg.

Атопичен дерматит при възрастни

Ефикасността и безопасността на барицитиниб като монотерапия или в комбинация с локални кортикостероиди (ЛКС) е оценена в 3 рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани, 16-седмични проучвания фаза III (BREEZE-AD1, -AD2 и -AD7). Проучванията включват 1 568 пациенти с умерено тежък до тежък атопичен дерматит, определен чрез глобална оценка на изследователя (Investigator's Global Assessment, IGA) скор ≥ 3 , скор ≥ 16 по индекса за площ и тежест на екземата (Eczema Area and Severity Index, EASI) и ангажиране $\geq 10\%$ от площта на телесна повърхност (body surface area, BSA). Подходящите пациенти са били на възраст над 18 години и са имали предшествващ недостатъчен отговор или непоносимост към лекарствени продукти за локално приложение. На пациентите е било разрешено да получат спасително лечение (което включва локална или системна терапия), като по това време те са считани за нереспондери. На изходно ниво в проучването BREEZE-AD7 всички пациенти са били на съпътстваща локална кортикостероидна терапия и на пациентите е било разрешено да използват локални инхибитори на калциневрин. Всички пациенти, завършили тези проучвания, са били подходящи за включване в дългосрочно разширено проучване (BREEZE-AD3) с продължителност на лечението до 2 години.

Рандомизираното, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване фаза III BREEZE-AD4 оценява ефикасността на барицитиниб в комбинация с локални кортикостероиди за 52 седмици при 463 пациенти с умерен до тежък атопичен дерматит, които имат недостатъчен отговор, непоносимост или противопоказание за перорално лечение с циклоспорин.

Изходни характеристики

В плацебо-контролираните проучвания фаза III (BREEZE-AD1, -AD2, -AD7 и -AD4), във всички групи на лечение, 37% са били жени, 64% са били от европейската раса, 31% са били азиатци и 0,6% са били чернокожи, и средната възраст е била 35,6 години. В тези проучвания 42% до 51% от пациентите са имали изходен IGA 4 (тежък атопичен дерматит), а 54% до 79% от пациентите са получавали предходно системно лечение за атопичен дерматит. Средният скор по EASI на изходно ниво е вариал от 29,6 до 33,5, Средната седмична стойност по Цифрова оценъчна скала за сърбеж (Itch Numerical Rating Scale, NRS) на изходно ниво е вариала от 6,5 до 7,1, средният дерматологичен индекс за качество на живот (Dermatology Life Quality Index, DLQI) на изходно

ниво е вариал от 13,6 до 14,9, а средният общ скор по скалата за Болнична Тревожност и Депресия (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) на изходно ниво е вариал от 10,9 до 12,1.

Клиничен отговор

16-седмични проучвания с монотерапия (BREEZE-AD1, -AD2) и с комбинация с ЛКС (BREEZE-AD7)

Значимо по-голяма част от пациентите, рандомизирани на 4 mg барицитиниб, постигат отговор 0 или 1 по IGA (първичен резултат), EASI 75, или подобрение с ≥ 4 точки по NRS за сърбеж в сравнение с плацебо на седмица 16 (Таблица 6). Фигура 1 показва средната процентна промяна спрямо изходното ниво в EASI до седмица 16.

Значимо по-голяма част от пациентите, рандомизирани на 4 mg барицитиниб, постигат ≥ 4 пункта подобрение по NRS за сърбеж в сравнение с плацебо (в рамките на първата седмица от лечението при BREEZE-AD1 и AD2 и още на седмица 2 при BREEZE-AD7; $p < 0,002$).

Ефектите от лечението в подгрупите (тегло, възраст, пол, раса, тежест на заболяването и предишно лечение, включително имunosупресори) са в съответствие с резултатите при общата популация на проучването.

Таблица 6. Ефикасност на барицитиниб на седмица 16 (FAS^a)

Проучване	Монотерапия						Комбинация с ЛКС		
	BREEZE- AD1			BREEZE-AD2			BREEZE- AD7		
Група на лечение	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO + ЛКС	BARI 2 mg + ЛКС	BARI 4 mg + ЛКС
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
IGA 0 или 1, % респондери ^{б, в}	4,8	11,4**	16,8**	4,5	10,6**	13,8**	14,7	23,9	30,6**
EASI-75, % респондери ^б	8,8	18,7**	24,8**	6,1	17,9**	21,1**	22,9	43,1*	47,7**
Сърбеж по NRS (подобрение с ≥ 4 пункта), % респондери ^{в, г}	7,2	12,0	21,5**	4,7	15,1**	18,7**	20,2	38,1*	44,0**

BARI = Барицитиниб; PBO = Плацебо

* статистически значимо спрямо плацебо без корекция за множественост; ** статистически значимо спрямо плацебо с корекция за множественост.

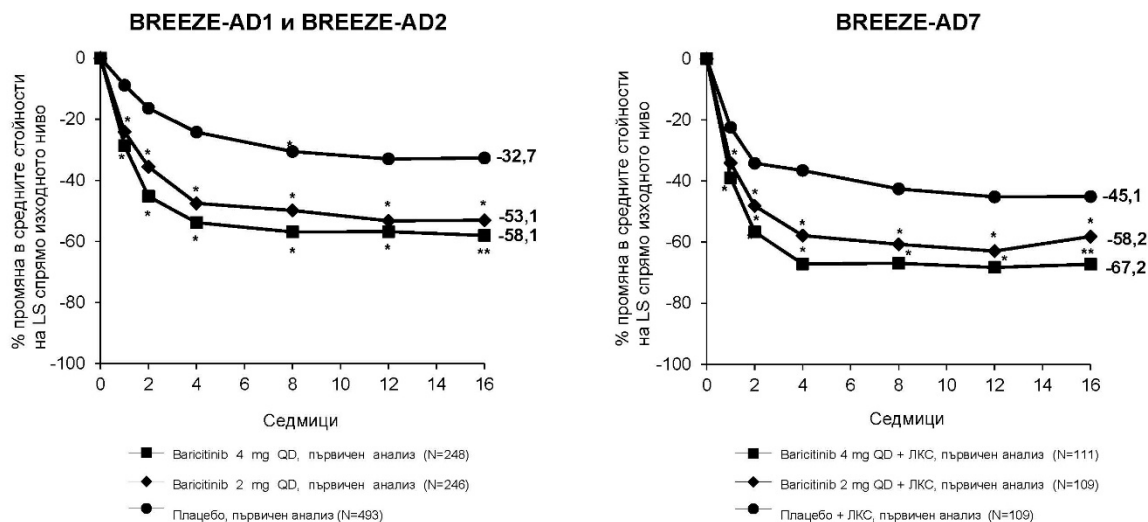
^a Цялата анализирана група (FAS), включваща всички рандомизирани пациенти.

^б Респондерът се определя като пациент с IGA 0 или 1 (“чист” или “почти чист”) с намаление с ≥ 2 пункта по скалата на IGA от 0 - 4.

^в Приписани стойности на нереспондери: Пациентите, които са получили спасително лечение или са с липсващи данни, се считат за нереспондери.

^г Резултати, показани при подгрупа пациенти, отговарящи на изискванията за оценка (пациенти с подобрение по NRS за сърбеж ≥ 4 пункта спрямо изходното ниво).

Фигура 1. Процентна промяна в средните стойности спрямо изходното ниво в EASI (FAS)^a



LS = най-малките квадрати; * статистически значимо спрямо плацебо без корекция за множественост; ** статистически значимо спрямо плацебо с корекция за множественост.

^a Цялата анализирана група (FAS), включваща всички рандомизирани пациенти. Данните, събрани след спасителна терапия или след окончателно прекратяване на приложението на лекарствения продукт, се считат за липсващи. Средните стойности по метода на LS са от анализи на смесен модел с повторени измервания (MMRM).

Поддържане на отговора

За да се оцени поддържането на отговора, 1 373 участници на терапия с барицитиниб в продължение на 16 седмици в проучвания BREEZE-AD1 (N = 541), BREEZE-AD2 (N = 540) и BREEZE-AD7 (N = 292) са били подходящи за включване в дългосрочно разширено проучване BREEZE-AD3. Има налични данни до 68 седмици за кумулативно лечение за пациенти от BREEZE-AD1 и BREEZE-AD2 и до 32 седмици за кумулативно лечение за пациенти от BREEZE-AD7. Траен отговор се наблюдава при пациенти с поне някакъв отговор (IGA 0, 1 или 2) след започване на лечение с барицитиниб.

Качество на живот/резултати, съобщени от пациенти при atopичен дерматит

И в двете проучвания с монотерапия (BREEZE-AD1 и BREEZE-AD2), както и в проучването със съпътстващо приложение на ЛКС (BREEZE-AD7), барицитиниб 4 mg значимо подобрява резултатите, съобщени от пациентите, включително NRS за сърбеж, качество на съня (ADSS), кожна болка (NRS за кожна болка), качество на живот (DLQI) и симптоми на тревожност и депресия (HADS), които не са коригирани за множественост, на 16 седмица в сравнение с плацебо (вж. таблица 7).

Таблица 7. Качество на живот/резултати, съобщени от пациенти при монотерапия с барицитиниб и барицитиниб в комбинация с ЛКС на седмица 16 (FAS) ^a

Проучване	Монотерапия						Комбинация с ЛКС		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Групи на лечение	PBO	BARI 2mg	BARI 4mg	PBO	BARI 2mg	BARI 4mg	PBO + ЛКС	BARI 2 mg + ЛКС	BARI 4 mg + ЛКС
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
ADSS Позиция 2 ≥ 2 пункта подобрене, % респондери ^{б, г}	12,8	11,4	32,7*	8,0	19,6	24,4*	30,6	61,5*	66,7*
Промяна в кожна болка по NRS, средно (SE) ^б	-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)
Промяна в DLQI, средно(SE) ^б	-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)
Промяна в HADS, средно(SE) ^б	-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 = Барицитиниб; PBO = Плацебо

* статистически значимо спрямо плацебо без корекция за множественост; ** статистически значимо спрямо плацебо с корекция за множественост.

^a Цялата анализирана група (FAS), включваща всички рандомизирани пациенти.

^б Показаните резултати са промяна на средните стойности по метода на LS от изходно ниво (SE). Данните, събрани след спасителна терапия или след окончателно прекратяване на приложението на лекарствения продукт, се считат за липсващи. Средните стойности по метода на LS са от анализи на смесен модел с повторени измервания (MMRM).

^в ADSS Позиция 2: Брой събуждания през нощта поради сърбеж

^г Приписани стойности на нереспондери: Пациентите, които са получили спасителна терапия или са с липсващи данни, се считат за нереспондери. Резултати, показани при подгрупа пациенти, отговарящи на изискванията за оценка (пациенти с ADSS Позиция 2 ≥ 2 на изходно ниво).

Клиничен отговор при пациенти с предишен опит със или противопоказания за лечение с циклоспорин (BREEZE-AD4 проучване)

Включени са общо 463 пациенти, които са имали или неуспех (n = 173), или непоносимост (n = 75), или противопоказание (n = 126) за перорален циклоспорин.

Първичната крайна точка е делът на пациентите, постигнали EASI-75 на седмица 16. Първичната и някои от най-важните вторични крайни точки на седмица 16 са обобщени в Таблица 8.

Таблица 8: Ефикасност на барицитиниб в комбинация с ЛКС^a на седмица 16 в BREEZE-AD4 (FAS)^b

Проучване	BREEZE- AD4		
	PBO ^a	BARI 2 mg ^a	BARI 4 mg ^a
N	93	185	92
EASI-75, % респондери ^b	17,2	27,6	31,5 **
IGA 0 или 1, % респондери ^{b, д}	9,7	15,1	21,7 *
Сърбеж по NRS (≥ 4 пункта подобрене), % респондери ^{b, e}	8,2	22,9*	38,2**
Промяна в DLQI средно (SE) ^г	-4,95 (0,752)	-6,57 (0,494)	-7,95* (0,705)

BARI = Барицитиниб; PBO = Плацебо

* статистически значимо спрямо плацебо без корекция за множественост; ** статистически значимо спрямо плацебо с корекция за множественост.

^a Всички пациенти са били на съпътстваща локална терапия с кортикостероиди и на пациентите е разрешено да използват локални инхибитори на калциневрин.

^b Цялата анализирана група (FAS) включваща всички рандомизирани пациенти.

^b Приписани стойности на нереспондери: Пациентите, които са получили спасително лечение или са с липсващи данни, се считат за нереспондери.

^г Данните, събрани след спасителна терапия или след окончателно прекратяване на приложението на лекарствения продукт, се считат за липсващи. Средните стойности по метода на LS са от анализи на смесен модел с повторени измервания (MMRM).

^д Респондерът се определя като пациент с IGA 0 или 1 (“чист” или “почти чист”) с намаление ≥ 2 пункта по скалата на IGA от 0 – 4.

^e Резултати, показани в подгрупа пациенти, отговарящи на изискванията за оценка (пациенти с NRS за сърбеж ≥ 4 на изходно ниво).

Алопеция ареата

Ефикасността и безопасността на барицитиниб, приложен веднъж дневно, са оценени в едно адаптивно проучване Фаза II/III (BRAVE-AA1) и едно проучване Фаза III (BRAVE-AA2). Фаза III частта от проучването BRAVE-AA1 и фаза III проучването BRAVE-AA2 са рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани, 36-седмични проучвания с фази на продължение до 200 седмици. Пациентите от фаза III на двете проучвания са рандомизирани на плацебо, 2 mg или 4 mg барицитиниб в съотношение 2:2:3. Подходящите за включване пациенти са на възраст между 18 и 60 години, за пациенти от мъжки пол и между 18 и 70 години, за пациенти от женски пол, с настоящ епизод на тежка алопеция ареата (загуба на коса, обхващаща ≥ 50 % от скалпа) от повече от 6 месеца. Пациенти с настоящ епизод от повече от 8 години не отговарят на условията за включване, освен ако не са наблюдавани епизоди на повторно израстване в засегнатите области на скалпа през последните 8 години. Единствените разрешени съпътстващи терапии на алопеция ареата са финастерид (или други инхибитори на 5 алфа редуктазата), перорален или локален миноксидил и биматопрост офталмологичен разтвор за мигли, ако са с установена доза при включване в проучването.

И двете проучвания оценяват като първичен резултат дела на участниците, които са постигнали скор по Инструмент за определяне тежестта на алопеция (Severity of Alopecia Tool, SALT) ≤ 20 (80 % или повече покритие на скалпа с коса) на седмица 36. Освен това и в двете проучвания се оценяват резултатите, съобщени от клинициста за загубата на окосмяване на веждите и миглите с

помощта на 4-точкова скала (ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss™, ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss™).

Исходни характеристики

Фаза III частта от проучването BRAVE-AA1 и фаза III проучването BRAVE-AA2 включват 1 200 възрастни пациенти. Във всички терапевтични групи средната възраст е 37,5 години, 61 % от пациентите са жени. Средната продължителност на алопеция ареата от момента на първа проява и средната продължителност на настоящия епизод на косопад са съответно 12,2 и 3,9 години. Медианата на скората по SALT в проучванията е 96 (това се равнява на 96 % загуба на коса на скалпа), а приблизително при 44 % от пациентите алопецията е съобщена като универсална. В проучванията 69 % от пациентите са имали значителна или пълна загуба на окосмяване на веждите на изходното ниво и 58 % са имали значителна или пълна загуба на окосмяване на миглите, както е измерено по измерителя на загубата на окосмяване на веждите и миглите ClinRO 2 или 3. Приблизително 90 % от пациентите са получили най-малко едно лечение за алопеция ареата в даден момент преди включване в проучванията и 50 % поне един системен имunosупресор.

Използването на разрешени съпътстващи лечения на алоpecia ареата е съобщено само от 4,3 % от пациентите по време на проучванията.

Клиничен отговор

И в двете проучвания значително по-голяма част от пациентите, рандомизирани на барицитиниб 4 mg веднъж дневно, постигат SALT \leq 20 на седмица 36 в сравнение с плацебо, започвайки още от седмица 8 в проучването BRAVE-AA1 и седмица 12 в проучването BRAVE-AA2. Повечето от вторичните крайни точки отчитат постоянна ефикасност (Таблица 9). Фигура 2 показва дела на пациентите, постигащи SALT \leq 20 до седмица 36.

Ефектите от лечението по подгрупи (пол, възраст, тегло, eGFR, раса, географски регион, тежест на заболяването, настояща продължителност на епизода на алоpecia ареата) са в съответствие с резултатите в общата изследвана популация на седмица 36.

Таблица 9. Данни за ефикасност на барицитиниб до седмица 36 от сборни проучвания (сборна популация за ефикасност на седмица 36^a)

	BRAVE-AA1 (фаза III част от фаза II/III проучване) и BRAVE-AA2 (фаза III проучване) сборни данни*		
	плацебо N=345	барицитиниб 2 mg N=340	барицитиниб 4 mg N=515
SALT \leq 20 на седмица 36	4,1 %	19,7 %**	34,0 %**
SALT \leq 20 на седмица 24	3,2 %	11,2 %	27,4 %**
Измерител на загубата на окосмяване на веждите ClinRO 0 или 1 на седмица 36 с \geq 2 точки подобрене спрямо изходното ниво ^b	3,8 %	15,8 %	33,0 %**
Измерител на загубата на окосмяване на миглите ClinRO 0 или 1 на седмица 36 с \geq 2 точки подобрене спрямо изходното ниво ^b	4,3 %	12,0 %	33,9 %**
Промяна на Skindex-16, адаптиран за емоционалния домейн на алоpecia ареата, средно (SE) ^b	-11,33 (1,768)	-19,89 (1,788)	-23,81 (1,488)
Промяна на Skindex 16, адаптиран за функционалния домейн на алоpecia ареата, средно (SE) ^b	-9,26 (1,605)	-13,68 (1,623)	-16,93 (1,349)

ClinRO = резултат, съобщен от клинициста; SE = стандартна грешка

^a Сборна популация за ефикасност на седмица 36: Всички пациенти, включени във фаза III частта от проучване BRAVE-AA1 и проучване BRAVE-AA2.

* Резултатите от сборния анализ са в съответствие с тези от отделните проучвания

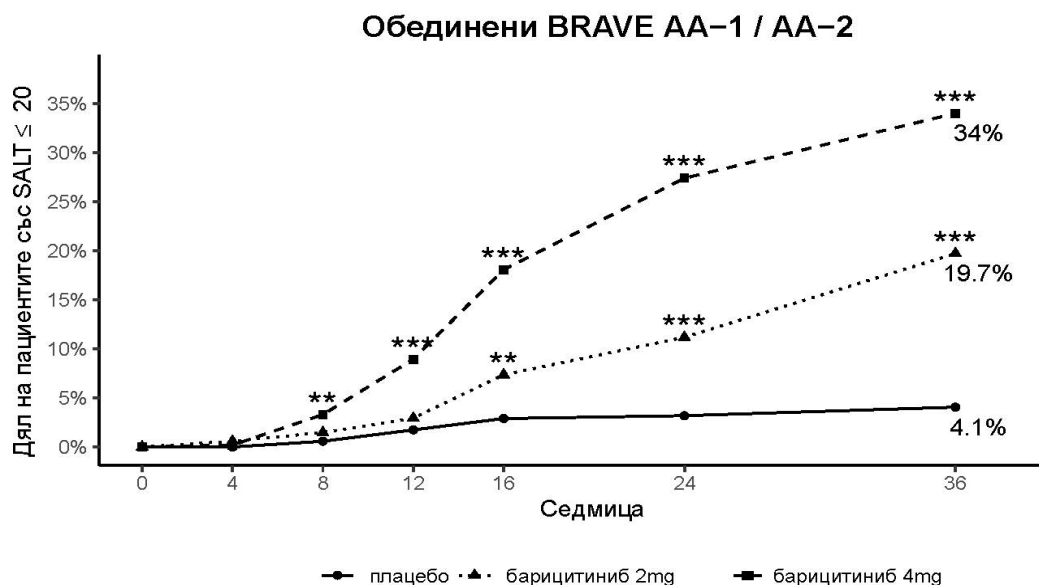
** Статистически значимо с корекция за множественост в схемата за графично тестване в рамките на всяко отделно проучване.

^b Пациенти със скор \geq 2 спрямо изходното ниво по измерителя на загубата на окосмяване на веждите ClinRO: 236 (плацебо), 240 (барицитиниб 2 mg), 349 (барицитиниб 4 mg). Пациенти със скор \geq 2 спрямо изходното ниво по измерителя на загубата на окосмяване на миглите ClinRO:

186 (плацебо), 200 (барицитиниб 2 mg), 307 (барицитиниб 4 mg). И двата измерителя ClinRO използват 4-точкова скала за отговор, в диапазона от 0, което показва липса на загуба на окосмяване до 3, което показва липса на забележимо окосмяване на веждите/миглите.

^b Размер на извадките за анализ на Skindex 16, адаптиран за алопеция ареата на седмица 36 са n= 256 (плацебо), 249 (барицитиниб 2 mg), 392 (барицитиниб 4 mg).

Фигура 2: Дял на пациентите със SALT ≤ 20 до седмица 36



p-стойност за барицитиниб спрямо плацебо ≤ 0,01; *p-стойност за барицитиниб спрямо плацебо ≤ 0,001.

Дани за ефикасност до седмица 52

Делът на пациентите, лекувани с барицитиниб, достигнали SALT ≤ 20, продължава да нараства след седмица 36, достигайки 39,0 % при пациентите с 4 mg барицитиниб на седмица 52.

Резултатите при субпопулациите по тежест на заболяването на изходното ниво и продължителност на епизода на седмица 52 са в съответствие с тези наблюдавани на седмица 36 и с резултатите в общата изследвана популация.

Проучване за намаляване на дозата

В проучването BRAVE-AA2 пациентите, които са получавали барицитиниб 4 mg веднъж дневно след първоначално рандомизиране и са постигнали SALT ≤ 20 на седмица 52, са повторно рандомизирани двойносляпо, за да продължат приема на доза от 4 mg веднъж дневно или да намалят дозата до 2 mg веднъж дневно. Резултатите показват, че 96 % от пациентите, които са останали на доза 4 mg барицитиниб и 74 % от пациентите, които са повторно рандомизирани на барицитиниб 2 mg, са запазили отговора си на седмица 76.

Ювенилен идиопатичен артрит

Програмата за клинично изследване на барицитиниб при ювенилен идиопатичен артрит се състои от едно завършено основно проучване фаза III (JUVE-BASIS) и едно продължаващо дългосрочно отворено разширено проучване за безопасност (JUVE-X).

JUVE-BASIS е с продължителност до 44 седмици, плацебо контролирано рандомизирано двойносляпо с преустановяване на лечението (double blind randomised withdrawal, DBW) проучване за оценка на ефикасността и безопасността на барицитиниб, когато се прилага веднъж дневно на пациенти на възраст от 2 години до под 18 години с ювенилен идиопатичен артрит, които са имали

незадоволителен отговор или непоносимост към лечение с поне един конвенционален синтетичен или биологичен DMARD . Това включва пациенти с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит (положителен или отрицателен ревматоиден фактор), ювенилен идиопатичен артрит с разширен олигоартикуларен ход, ювенилен идиопатичен артрит, свързан с ентезит, и ювенилен псориатичен артрит, както е определено от критериите на Международната лига на асоциациите по ревматология (International League of Associations for Rheumatology, ILAR). Пациентите, участвали в JUVE-BASIS, отговарят на условията за включване в проучването JUVE-X.

В JUVE-BASIS пациентите са получавали открито лечение с барицитиниб веднъж дневно за приблизително 12 седмици от изходното ниво. Пациенти на възраст от 2 до по-малко от 9 години са получили 2 mg дневно, а пациенти на възраст от 9 до под 18 години са получили 4 mg дневно, за да се постигне еквивалентна експозиция на доза 4 mg при възрастни. На 12-та седмица отговорът на лечението (въз основа на критериите PedACR30) е прегледан за всеки пациент. Пациентите, които са постигнали поне PedACR30 отговор, са рандомизирани (съотношение 1:1) да получават плацебо или да останат на същата доза барицитиниб в 32-седмичната двойнослеп, плацебо контролирана фаза. Пациентите, които не са постигнали PedACR30, получават възможност да се включат в JUVE-X.

Първичната крайна точка за ефикасност на JUVE-BASIS е времето до обостряне на заболяването от началото на периода на DBW до края на периода на DBW.

Базови характеристики

Общо 220 пациенти са включени в JUVE-BASIS. От тях 163 (74,4 %) пациенти отговарят на условията да бъдат рандомизирани в периода на DBW или на барицитиниб (n=82), или на плацебо (n=81). 144 пациенти са били с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, 16 с разширен олигоартикуларен ход на ювенилен идиопатичен артрит, 50 с ювенилен идиопатичен артрит, свързан с ентезит, и 10 с ювенилен псориатичен артрит.

В JUVE-BASIS средната възраст е 13 години (стандартно отклонение 3,0) и 69,1 % са жени. Броят на пациентите за възрастова група е както следва: 2 до <6 години: n=6; , 6 до <9 години: n=9; 9 до <12 години: n=30; и 12 до <18 години: n=175 .

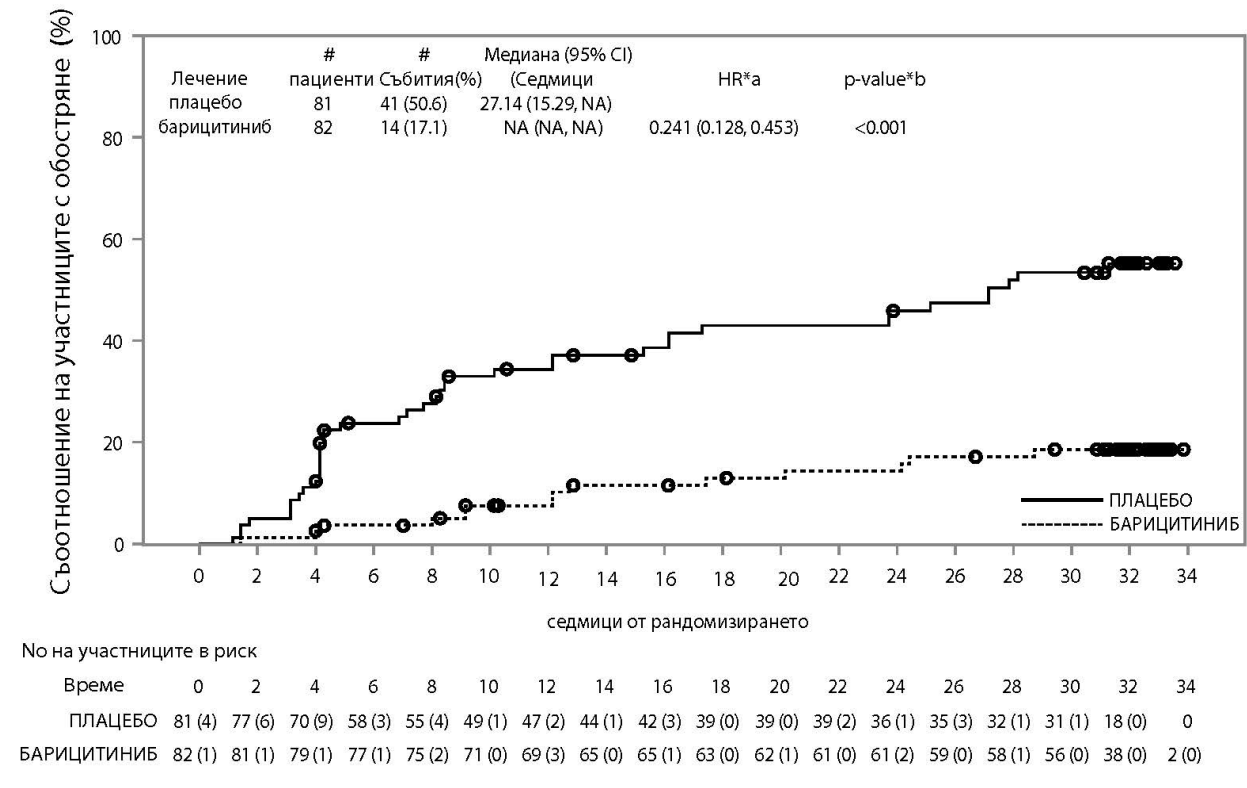
Средно времето, за което съобщават всички пациенти в проучването от момента на поставяне на диагноза за ювенилен идиопатичен артрит, е 4 години. Употребата на съпътстващи терапии е сходна в групите на лечение в периода на DBW (най-честите съпътстващи csDMARDs включват MTX, сулфасалазин и лефлуномид). Общо 127 (57,7 %) пациенти са били на MTX на изходно ниво.

Клиничен отговор

В JUVE-BASIS групата от пациенти, лекувани с барицитиниб, има значително по-дълго време до обостряне на заболяването в сравнение с тези, получаващи плацебо (Фигура 3). В допълнение,

повече пациенти, лекувани с барицитиниб, са постигнали стойност на PedACR 30/50/70/90/100 през целия период на DBW, в сравнение с плацебо

Фигура 3. Време до обостряне на заболяването по време на DBW периода



CI = доверителен интервал; HR = коефициент на риск; NA = неприложимо; № = брой
^a HR - стратифициран по категории на ювенилен идиопатичен артрит (полиартикуларен и разширен олигоартикуларен спрямо свързан с ентезит артрит и ювенилен псориатичен артрит).
^b P стойността е от logrank тест, стратифициран по категории на ювенилен идиопатичен артрит (полиартикуларен и разширен олигоартикуларен спрямо артрит, свързан с ентезит и ювенилен псориатичен артрит).

Резултатите от времето до обостряне на заболяването и PedACR скората са като цяло показват съответствие за подтиповете ювенилен идиопатичен артрит и основните му характеристики (включително възраст, география, тегло, предишна употреба на биологични продукти, съпътстваща употреба на MTX или кортикостероиди) и са в съответствие с тези за цялата популация на проучването.

Педиатричен атопичен дерматит

Ефикасността и безопасността на барицитиниб в комбинация с локални кортикостероиди (topical corticosteroids, TCS) са оценени в едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, 16-седмично проучване фаза III (BREEZE AD PEDS). Проучването включва 483 пациенти с умерен до тежък атопичен дерматит, определен според скор по IGA ≥ 3, скор по EASI ≥ 16 и засягане на BSA от ≥ 10 %. Подходящите за включване пациенти са на възраст от 2 до под 18 години и са имали предишен незадоволителен отговор или са имали непоносимост към локално лечение и са кандидати за системна терапия. На всички пациенти са предписани съпътстващи локални кортикостероиди с ниска или средна активност и на пациентите е разрешено да използват локални инхибитори на калциневрин по време на проучването. Пациентите са рандомизирани на плацебо или на ниски, средни или високи дози барицитиниб (което води до еквивалентна експозиция

съответно на 1 mg, 2 mg или 4 mg при възрастни пациенти с atopичен дерматит) в съотношение 1:1:1. Проучването включва текущо дългосрочно продължение до 4 години.

Характеристики на изходното ниво

Във всички групи на лечение 76 % са от европейска раса, 15 % са от азиатски произход и 3 % са чернокожи, 50 % са жени и средната възраст е 12 години, като 72 % са на възраст поне 10 години и 28 % са под 10 години. Пациентите на възраст 6 години и по-млади съставляват 14% от популацията (6 години [N=28], 5 години [N=11], 4 години [N=16], 3 години [N=8], 2 години [N=5]). В това проучване 38 % от пациентите са имали IGA 4 (тежък atopичен дерматит) на изходно ниво, а 42 % от пациентите са получавали преди това системно лечение за atopичен дерматит. Скорът по EASI на изходното ниво варира от 12,2 до 70,8, средната седмична стойност по Цифровата оценъчна скала за сърбеж (Itch Numerical Rating Scale, Itch NRS) на изходното ниво при пациенти на възраст най-малко 10 години е 5,5 (SD = 2,6).

Клиничен отговор

Статистически значимо по-голям дял от пациентите, рандомизирани на доза еквивалентна на барицитиниб 4 mg, са постигнали отговор IGA 0 или 1 (първичен резултат), EASI75 или подобрене с ≥ 4 точки по Itch NRS в сравнение с плацебо на седмица 16 (Таблица 10). . Фигура 3 показва времето за постигане на IGA 0 или 1.

Ефектите от лечението в подгрупите (тегло, възраст, пол, раса, тежест на заболяването и предишно лечение, включително имunosупресори) са в съответствие с резултатите в общата популация на проучването.

Таблица 10. Ефикасност на барицитиниб при педиатрични пациенти на седмица 16^a

Проучване	BREEZE-AD-PEDS	
	PBO	BARI 4 mg еквивалентна доза
N	122	120
IGA 0 и 1, % респондери ^{б,в}	16,4	41,7**
EASI75, % респондери ^б	32,0	52,5**
Itch NRS (≥ 4 точки подобрене), % респондери ^{в,г}	16,4	35,5**

BARI = барицитиниб; PBO = плацебо

** Статистически значимо спрямо плацебо с корекция за множественост.

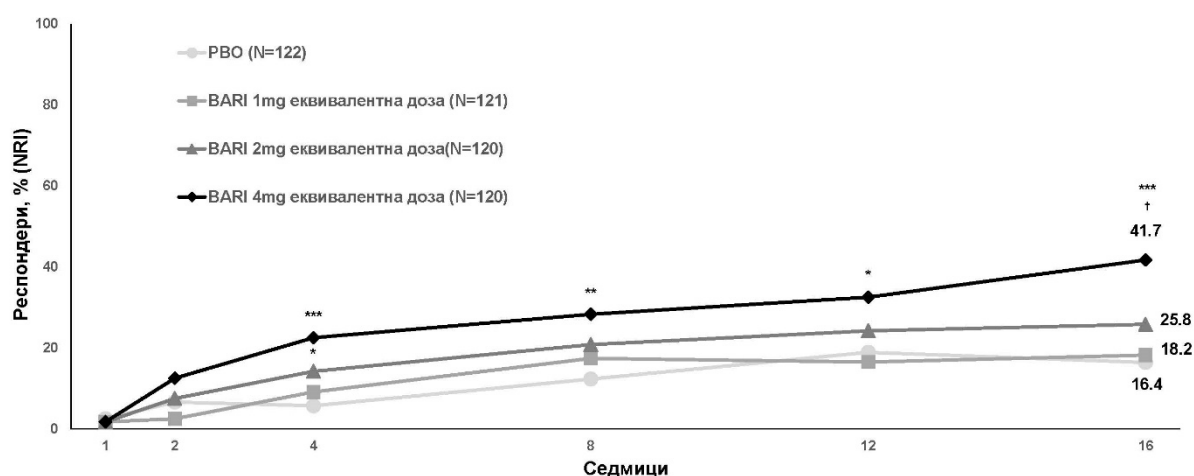
^a Intent to Treat (ITT) популация (всички рандомизирани пациенти)

^b Респондерът е дефиниран като пациент с IGA 0 или 1 („чист“ или „почти чист“) с намаление от ≥ 2 точки по IGA скала 0-4.

^b Приписани стойности за нереспондери: Пациенти, които са получили спасително лечение или с липсващи данни, се считат за нереспондери.

^г Резултати, показани в подгрупа от пациенти, отговарящи на изискванията за оценка (пациенти на възраст ≥ 10 години с Itch NRS ≥ 4 на изходно ниво, BARI 4 mg еквивалентна доза N=62; плацебо, N = 55).

Фигура 4. Време за постигане на IGA 0 или 1 с ≥ 2 точки подобрене при педиатрични пациенти до седмица 16



BARI=барицитиниб; NRI=приписани стойности за нереспондерите; PBO=плацебо* $p<0,05$; ** $p<0,01$;

*** $p<0,001$ в сравнение с PBO (номинална р-стойност; логистичен регресионен анализ);

† Статистически значимо с корекция за множественост.

Значително по-голям дял от пациентите, рандомизирани на доза, еквивалентна на барицитиниб 4 mg, са постигнали подобрене с ≥ 4 пункта по Itch NRS в сравнение с плацебо още на 4-та седмица (коригирано за множественост).

Необходимостта от съпътстваща употреба на TCS е намалена, както се демонстрира от медианата на намалението на количеството на TCS в грамове за доза, еквивалентната на барицитиниб 4 mg спрямо плацебо за 16 седмици и по-голямата медиана на броя дни без TCS за доза, еквивалентната на барицитиниб 4 mg (25 дни) в сравнение с плацебо (11 дни) за 16 седмици.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с барицитиниб в една или повече подгрупи на педиатричната популация при хроничен идиопатичен артрит и алопеция ареата (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Ефикасността на барицитиниб до 12 mg/ден е оценена при 71 пациенти с CANDLE (хронична атипична неутрофилна дерматоза с липодистрофия и повишена температура, n=10), състояния,

свързани с CANDLE (CANDLE-RC, n=9), SAVI (STING-асоциирана вазопатия с ранно начало, n=8), ювенилен дерматомиозит (JDM, n=5) и синдром на Aicardi-Goutières (AGS, n=39). Общият брой пациентогодини на експозиция (PYE) е 251. Поради методологични недостатъци не може да се направи категорично заключение относно ефикасността на барицитиниб при тези пациенти. Въпреки че профилът на безопасност показва прилики с този при показанията при възрастни, честотата на нежеланите събития като цяло е по-висока. Наблюдавани са три смъртни случая в популацията с AGS; не е ясно дали тези смъртни случаи са свързани с лечение с барицитиниб.

Ефикасността и безопасността на барицитиниб са оценени при 29 пациенти на възраст от 2 до < 18 години с активен увеит, свързан с ЮИА, или хроничен преден антитяло-положителен увеит. MTX IR (n = 10) са определени за лечение с барицитиниб (n = 5) или адалимумаб (n = 5); Всички bDMARD IR (n = 19) са определени за лечение с барицитиниб. Доза барицитиниб 2 mg се прилага веднъж дневно за пациенти на възраст от 2 до < 9 години, а доза барицитиниб 4 mg веднъж дневно за тези на възраст от 9 до < 18 години, дозата адалимумаб е 20 mg (за пациенти с тегло < 30 kg) или 40 mg (за пациенти с тегло \geq 30 kg), прилагана веднъж на две седмици.

Първичната крайна точка е делът на пациентите с понижение от 2-степени в нивото на възпаление (клетки на предната камера) съгласно критериите на стандартизацията на номенклатурата на увеита SUN (standardisation of uveitis nomenclature, SUN) или понижение до нула до седмица 24, в най-тежко засегнатото око на изходно ниво. Осем (33,3 %) пациенти са отговорили на лечението с барицитиниб (7 bDMARD IR и 1 MTX IR), но честотата на отговор между двете кохорти не показва статистическа значимост.

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение на барицитиниб е наблюдавано доза-пропорционално повишение на системната експозиция в терапевтичния дозов диапазон. Фармакокинетиката (ФК) на барицитиниб е линейна по отношение на времето.

Абсорбция

След перорално приложение барицитиниб бързо се абсорбира със средно t_{max} приблизително 1 час (диапазон 0,5 – 3,0 часа) и абсолютна бионаличност приблизително 79 % (CV = 3,94 %). Приемът на храна води до намаляване на експозицията до 14 %, намаляване на C_{max} до 18 % и удължаване на t_{max} с 0,5 час. Приложението с храна не се свързва с клинично значим ефект върху експозицията.

Разпределение

Средният обем на разпределение след приложение чрез интравенозна инфузия е 76 l, което показва разпределение на барицитиниб в тъканите. Барицитиниб се свързва с плазмените протеини приблизително 50 %.

Биотрансформация

Метаболизмът на барицитиниб се медира от CYP3A4, като е установено, че по-малко от 10 % от дозата претърпява биотрансформация. В плазмата количествено не се установяват метаболити. В клиничнофармакологично проучване барицитиниб се екскретира предимно като непроменено активно вещество в урината (69 %) и фекалиите (15 %) и са установени само 4 второстепенни метаболита, получени чрез окисление (3 в урината; 1 във фекалиите), съставляващи съответно приблизително 5 % и 1 % от дозата. *In vitro* барицитиниб е субстрат на CYP3A4, OAT3, Pgp, BCRP и MATE2-K, и може да бъде клинично значим инхибитор на транспортера OCT1 (вж. точка 4.5). Барицитиниб не е инхибитор на транспортерите OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 и MATE2-K в клинично значими концентрации.

Елиминиране

Основният механизъм на клирънс на барицитиниб е елиминирането чрез бъбреците посредством гломерулна филтрация и активна секреция чрез OAT3, Pgp, BCRP и MATE2-K. В клиничнофармакологично проучване приблизително 75 % от приложената доза се елиминира с урината, докато с фекалиите се елиминира около 20 % от дозата.

Средният привиден клирънс (CL/F) и полуживотът при пациенти с ревматоиден артрит съответно са 9,42 l/час (CV = 34,3 %) и 12,5 часа (CV = 27,4 %). C_{max} и AUC в стационарирано състояние са 1,4-пъти и 2,0-пъти по-високи съответно при пациенти с ревматоиден артрит в сравнение със здрави хора.

Средният привиден клирънс (CL/F) и полуживотът при пациенти с атопичен дерматит съответно са 11,2 l/час (CV = 33%) и 12,9 часа (CV = 36%). C_{max} и AUC в стационарирано състояние при пациенти с атопичен дерматит са 0,8 пъти по-високи от тези, наблюдавани при пациенти с ревматоиден артрит.

Средният привиден клирънс (CL/F) и полуживотът при пациенти с алоpecia areata съответно са 11,2 l/час (CV = 36 %) и 15,8 часа (CV = 35 %). C_{max} и AUC в стационарирано състояние при пациенти с алоpecia areata са 0,9 пъти по-високи от тези, наблюдавани при пациенти с ревматоиден артрит.

Бъбречно увреждане

Установено е, че бъбречната функция значимо повлиява експозицията на барицитиниб. Средните съотношения на AUC при пациенти с леко и с умерено тежко бъбречно увреждане към пациенти с нормална бъбречна функция са съответно 1,41 (90 % ДИ: 1,15-1,74) и 2,22 (90 % ДИ: 1,81-2,73). Средните съотношения на C_{max} при пациенти с леко и с умерено тежко бъбречно увреждане към пациенти с нормална бъбречна функция са съответно 1,16 (90 % ДИ: 0,92-1,45) и 1,46 (90 % ДИ: 1,17-1,83). Вижте точка 4.2 за препоръки за дозиране.

Чернодробно увреждане

Няма клинично значим ефект върху фармакинетиката на барицитиниб при пациенти с леко или умерено тежко чернодробно увреждане. Употребата на барицитиниб не е проучена при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Старческа възраст

Възрастта ≥ 65 години или ≥ 75 години няма ефект върху експозицията на барицитиниб (C_{max} и AUC).

Педиатрична популация

Фармакокинетика при педиатрични пациенти с ювенилен идиопатичен артрит

Полуживотът на барицитиниб при педиатрични пациенти на възраст от 2 до под 18 години е 8 до 9 часа.

Експозиция при педиатрични пациенти с тегло <30 kg и ≥ 30 kg: При пациенти < 30 kg със средна възраст и диапазон от 8,1 (2,0-16,0) години, средната стойност и CV% за AUC и C_{max} са съответно 381 h*ng/ml (76%) и 62,1 ng/ml (39%). При пациенти ≥ 30 kg със средна възраст и диапазон от 14,1 (9,0 – 17,0), средната стойност и CV% за AUC и C_{max} са съответно 438 h*ng/ml (68%) и 60,7 ng/ml (30%).

Експозиция при педиатрични пациенти с тегло 10 до <20 kg и 20 до <30 kg: При пациенти 10 до < 20 kg със средна възраст и диапазон от 5,1 (2,0-8,0) години, средната стойност и CV% за AUC и

Стах са съответно 458 h*ng/ml (81%) и 77,6 ng/ml (38%). При пациенти от 20 до < 30 kg със средна възраст и диапазон от 10,3 (6,0 – 16,0), средната стойност и CV% за AUC и Стах са съответно 327 h*ng/ml (66%) и 51,2 ng/ml (22%).

Фармакокинетика при педиатрични пациенти с atopичен дерматит

Средният полуживот при педиатрични пациенти от 2 до по-малко от 18 години е 13 до 18 часа.

Експозиция при педиатрични пациенти с тегло < 30 kg и \geq 30 kg: При пациенти < 30 kg със средна възраст и диапазон от 6,4 (2,0-11,1) години, средната стойност и CV% за AUC и Стах е 404 h*ng/ml (78%) и съответно 60,4 ng/ml (28%). При пациенти \geq 30 kg със средна възраст и диапазон от 13,5 (6,2 – 17,9), средната стойност и CV% за AUC и Стах са съответно 529 h*ng/ml (102%) и 57,0 ng/ml (42%).

Експозиция при педиатрични пациенти с тегло 10 до < 20 kg и 20 до < 30 kg: При пациенти 10 до < 20 kg със средна възраст и диапазон от 4,8 (2,0-6,9) години, средната стойност и CV% за AUC и Стах е 467 h*ng/ml (80%) и съответно 73,4 ng/ml (21%). При пациенти от 20 до < 30 kg със средна възраст и диапазон от 7,5 (4,8 – 11,1), средната стойност и CV% за AUC и Стах е 363 h*ng/ml (72%) и съответно 52,0 ng/ml (21%).

Други присъщи фактори

Телесното тегло, възрастта, полът, расата и етническата принадлежност нямат клинично значим ефект върху ФК на барицитиниб при възрастни пациенти. Средните ефекти на присъщите фактори върху фармакокинетичните параметри (AUC и C_{max}) на барицитиниб като цяло са в рамките на интериндивидуалната фармакокинетична вариабилност. Следователно не е необходимо коригиране на дозата на базата на тези фактори при пациентите.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за генотоксичност и карциногенен потенциал.

При мишки, плъхове и кучета е наблюдавано намаление на броя на лимфоцитите, еозинофилите и базофилите, както и лимфоидно изчерпване в органите/тъканите на имунната система. При кучета са наблюдавани опортюнистични инфекции, свързани с демодекоза (краста), при експозиции, приблизително 7-пъти експозицията при хора. При мишки, плъхове и кучета е наблюдавано намаление на параметрите на еритроцитите при експозиции, приблизително 6 до 36-пъти експозицията при хора. При някои кучета е наблюдавана дегенерация на стерналната растежна плочка, с ниска честота, а също така и при контролните животни, но с връзка доза-ефект по отношение на тежестта. Понастоящем не е известно дали това е клинично значимо.

В проучвания за репродуктивна токсичност при плъхове и зайци барицитиниб показва, че намалява нарастването/теглото на фетуса и причинява скелетни малформации (при експозиции съответно приблизително 10 и 39-пъти експозицията при хора). Не са наблюдавани вредни ефекти за фетуса при експозиции 2-пъти експозицията при хора на базата на AUC.

В комбинирано проучване за фертилитет при мъжки/женски плъхове барицитиниб намалява общата способност за чифтосване (намален фертилитет и показатели на зачеване). При женски плъхове има намаление на броя на жълтите тела и имплантационните места, повишена предимплантационна загуба и/или вредни ефекти върху преживяемостта на ембрионите *in utero*. Тъй като няма ефекти върху сперматогенезата (както е оценено хистопатологично) или крайните точки за сперма/сперматозоиди при мъжките плъхове, намалената обща способност за чифтосване вероятно е в резултат на тези ефекти при женските екземпляри.

Барицитиниб се открива в млякото на плъхове в период на лактация. В проучване за пре- и постнатално развитие е наблюдавано намалено тегло на малките и намалена постнатална преживяемост съответно при експозиции 4-пъти и 21-пъти експозицията при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядра на таблетките

целулоза, микрокристална
кроскармелоза натрий
магнезиев стеарат
манитол

Филмово покритие

железен оксид, червен (E172)
лецитин (соя) (E322)
макрогол
поли(винилов алкохол)
талк
титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Olumiant 1 mg филмирани таблетки

Блистери от поливинилхлорид/полиетилен/полихлоротрифлуоретилен - алуминий в картонени кутии, съдържащи по 14 или 28 филмирани таблетки.

Поливинилхлорид/алуминий/ориентиран полиамид - алуминий перфорирани блистери с единични дози в картонени кутии, съдържащи по 28 x филмирани таблетки.

Olumiant 2 mg и 4 mg филмирани таблетки

Блистери от поливинилхлорид/полиетилен/полихлоротрифлуороетилен – алуминий в картонени кутии по 14, 28, 35, 56, 84 или 98 филмирани таблетки.

Перфорирани блистери с единични дози от поливинилхлорид/алуминий/ориентиран полиамид – алуминий в картонени кутии по 28 x 1 или 84 x 1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

При педиатрични пациенти, които не могат да поглъщат цели таблетки, може да се обмисли диспергиране на таблетките във вода. За диспергиране на таблетката трябва да се използва само вода. Трябва да се диспергират само необходимият за дозата брой таблетки.

- Поставете цялата таблетка в съд с 5-10 ml вода на стайна температура и внимателно разклатете, за да се диспергира. Може да отнеме до 10 минути, докато таблетката се диспергира в мътна бледорозова суспензия. Може да настъпи известно утаяване.
- След като таблетката се диспергира, внимателно разклатете отново и незабавно приемете цялата суспензия.
- Изплакнете контейнера с 5-10 ml вода на стайна температура и незабавно приемете цялото съдържание.

Таблетката, диспергирана във вода, е стабилна до 4 часа при стайна температура.

Ако по някаква причина не се приложи цялата суспензия, не разтваряйте и не приемайте друга таблетка, а изчакайте до следващата планирана доза.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Nederland B.V., Rapendorpseweg 83, 3528VJ Utrecht, Нидерландия.

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Olumiant 1 mg филмирани таблетки

EU/1/16/1170/017

EU/1/16/1170/018

EU/1/16/1170/019

Olumiant 2 mg филмирани таблетки

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 филмирани таблетки

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 13 февруари 2017 г.
Дата на последно подновяване: 12 ноември 2021

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Lilly S.A.
Avda. de la Industria, 30
Alcobendas
28108 Madrid
ИСПАНИЯ

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
 - винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара на барицитиниб във всяка държава членка ПРУ трябва да съгласува с националния компетентен орган съдържанието и формата на образователните материали, включително средствата за комуникация, начините за разпространение и всякакви други аспекти на програмата.

Основните цели на програмата са да се запознаят лекарите, които ще го предписват, с рисковете, свързани с употребата на продукта, и да се изтъкнат конкретните мерки за свеждане на риска до минимум, които трябва да се вземат преди и по време на лечението с барицитиниб.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, в която барицитиниб се предлага на пазара, всички медицински специалисти, които се очаква да предписват барицитиниб, са снабдени с предназначените за лекарите обучителни материали, които трябва да съдържат:

- Кратка характеристика на продукта
- Листовка, включително Сигнална карта на пациента
- Ръководство за медицинските специалисти за подпомагане консултирането на пациента
- Допълнителни Сигнални карти на пациента

Ръководството за медицинските специалисти трябва да съдържа следните основни елементи:

- Показания и дозировка, за да се уточни при кои пациенти трябва да се използва барицитиниб.
- Тъй като има по-висока честота на инфекции при хората в старческа възраст и при популациите с диабет като цяло, трябва да се внимава при лечението на хора в старческа възраст и пациенти с диабет. Барицитиниб трябва да се използва при пациенти на 65 години и по-възрастни, само ако не са налични подходящи алтернативи за лечение.
- Употребата на барицитиниб трябва да бъде спряна в случай на херпес зостер или някаква друга инфекция, която не се повлиява от стандартно лечение, до отзвучаване на събитието. Пациентите не трябва да бъдат имунизирани с живи атенюирани ваксини непосредствено преди или по време на лечението с барицитиниб.
- Преди започване на лечението се препоръчва всички пациенти, особено педиатричните пациенти, да получат всички имунизации в съответствие с действащите местни указания за имунизация.
- Лекарите, които предписват лекарството, трябва да провеждат скрининг на пациентите за вирусен хепатит преди започването на лечението с барицитиниб. Активна туберкулоза също трябва да бъде изключена.
- Употребата на барицитиниб се свързва с хиперлипидемия; лекарите, които предписват лекарството, трябва да контролират параметрите на липидната обмяна на пациента и, ако се установи хиперлипидемия, тя да се лекува.
- Барицитиниб увеличава риска от дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия. Барицитиниб трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с известни рискови фактори за ДВТ/БЕ различни от рискови фактори за сърдечносъдови или злокачествени заболявания. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят незабавна медицинска помощ, ако се появят признаци или симптоми на ДВТ/БЕ.
- Има потенциално повишен риск от МАСЕ при пациенти с определени рискови фактори, използващи лечение с JAK инхибитор, включително барицитиниб. При пациенти на 65 години и по-възрастни, пациенти, които са настоящи или бивши дългосрочни пушачи, и пациенти с други сърдечносъдови рискови фактори барицитиниб трябва да се използва само ако не са налични подходящи алтернативи за лечение.
- Съобщава се за лимфом и други злокачествени заболявания при пациенти, които получават JAK инхибитори, включително барицитиниб. При пациенти на възраст над 65 години, пациенти, които са настоящи или бивши дългогодишни пушачи или с други рискови фактори за злокачествено заболяване (напр. настоящо злокачествено заболяване или анамнеза за злокачествено заболяване), барицитиниб трябва да се използва само ако не са налични подходящи алтернативи за лечение.
- Барицитиниб е противопоказан при бременност, тъй като предклиничните данни показват забавен растеж и малформации на фетуса. Лекарите трябва да съветват жените с детероден потенциал да използват контрацепция по време на лечението и в продължение на една седмица след неговото приключване. Ако се планира бременност, лечението с барицитиниб трябва да бъде спряно.
- Целта и използването на Сигнална карта на пациента.

Сигналната карта на пациента трябва да съдържа следните основни послания:

- Лечението с барицитиниб може да повиши риска от инфекции и да реактивира вирусна инфекция която може да стане сериозна, ако не се лекува
- Признаци и симптоми на инфекции, включително общи симптоми, и по-конкретно признаци и симптоми на туберкулоза и херпес зостер; предупреждение за пациентите да потърсят незабавно медицинска помощ, ако се появят признаци или симптоми, предполагащи инфекция.
- Пациентите трябва да потърсят незабавно медицинска помощ, ако се появят признаци и симптоми на миокарден инфаркт или инсулт.
- Барицитиниб не трябва да се приема по време на бременност, а жените трябва да уведомят своя лекар, ако забременеят (или желаят да забременеят).
- Барицитиниб може да причини образуване на кръвни съсиреци във вените на краката, които може да достигнат до белите дробове; предоставено е описание на признаците и симптомите, заедно с предупреждение за пациентите да потърсят незабавна медицинска помощ, ако се появят признаци или симптоми, предполагащи образуване на кръвни съсиреци.
- Барицитиниб може да причини немеланомен рак на кожата, затова пациентите трябва да говорят с лекаря си, ако се появят нови кожни лезии по време или след терапия или ако съществуващите лезии променят външния си вид.
- Данни за контакт с лекаря, предписващ лекарството.
- Сигналната карта на пациента трябва да се носи по всяко време от пациента и да се показва на другите медицински специалисти, участващи в лечението.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНИ КУТИИ ЗА 1 MG ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Olumiant 1 mg филмирани таблетки
барицитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 1 mg барицитиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
28 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

QR код да бъде включен + www.olumiant.eu

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Nederland B.V., Rapendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1170/017	(14 филмирани таблетки)
EU/1/16/1170/018	(28 филмирани таблетки)
EU/1/16/1170/019	(28 x 1 филмирани таблетки)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Olumiant 2 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
КАЛЕНДАРНИ БЛИСТЕРИ ЗА 1 МG ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Olumiant 1 mg таблетки
барицитиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lilly

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ПЕРФОРИРАНИ БЛИСТЕРИ С ЕДИНИЧНИ ДОЗИ ЗА 1 МГ ФИЛМИРАНИ
ТАБЛЕТКИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Olumiant 1 mg таблетки
барицитиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lilly

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНИ КУТИИ ЗА 2 MG ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Olumiant 2 mg филмирани таблетки
барицитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 2 mg барицитиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
35 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки
28 x 1 филмирани таблетки
84 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

QR код да бъде включен + www.olumiant.eu

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Nederland B.V., Rapendorpseweg 83, 3528VJ Utrecht, Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1170/001	(14 филмирани таблетки)
EU/1/16/1170/002	(28 филмирани таблетки)
EU/1/16/1170/003	(28 x 1 филмирани таблетки)
EU/1/16/1170/004	(35 филмирани таблетки)
EU/1/16/1170/005	(56 филмирани таблетки)
EU/1/16/1170/006	(84 филмирани таблетки)
EU/1/16/1170/007	(84 x 1 филмирани таблетки)
EU/1/16/1170/008	(98 филмирани таблетки)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Olumiant 2 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
КАЛЕНДАРНИ БЛИСТЕРИ ЗА 2 MG ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Olumiant 2 mg таблетки
барицитиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lilly

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ПЕРФОРИРАНИ БЛИСТЕРИ С ЕДИНИЧНИ ДОЗИ ЗА 2 МГ ФИЛМИРАНИ
ТАБЛЕТКИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Olumiant 2 mg таблетки
барицитиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lilly

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНИ КУТИИ ЗА 4 MG ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Olumiant 4 mg филмирани таблетки
барицитиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 4 mg барицитиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
35 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки
28 x 1 филмирани таблетки
84 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

QR код да бъде включен + www.olumiant.eu

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Nederland B.V., Rapendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1170/009	(14 филмирани таблетки)
EU/1/16/1170/010	(28 филмирани таблетки)
EU/1/16/1170/011	(28 x 1 филмирани таблетки)
EU/1/16/1170/012	(35 филмирани таблетки)
EU/1/16/1170/013	(56 филмирани таблетки)
EU/1/16/1170/014	(84 филмирани таблетки)
EU/1/16/1170/015	(84 x 1 филмирани таблетки)
EU/1/16/1170/016	(98 филмирани таблетки)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Olumiant 4 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
КАЛЕНДАРНИ БЛИСТЕРИ ЗА 4 МГ ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Olumiant 4 mg таблетки
барицитиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lilly

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн
вт
ср
чт
пт
сб
нд

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ПЕРФОРИРАНИ БЛИСТЕРИ С ЕДИНИЧНИ ДОЗИ ЗА 4 МГ ФИЛМИРАНИ
ТАБЛЕТКИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Olumiant 4 mg таблетки
барицитиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lilly

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Olumiant 1 mg филмирани таблетки
Olumiant 2 mg филмирани таблетки
Olumiant 4 mg филмирани таблетки
барицитиниб (baricitinib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, или фармацевт, или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, или фармацевт, или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Olumiant и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Olumiant
3. Как да приемате Olumiant
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Olumiant
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Olumiant и за какво се използва

Olumiant съдържа активното вещество барицитиниб. Той принадлежи към група лекарства, наречени инхибитори на Янус киназата, които помагат за намаляване на възпалението.

Ревматоиден артрит

Olumiant се използва за лечение на възрастни с умерено тежък до тежък ревматоиден артрит - възпалително заболяване на ставите, ако предишна терапия не действа достатъчно добре или не се понася. Olumiant може да бъде използван самостоятелно или заедно с някои други лекарства, като метотрексат.

Olumiant действа като намалява активността на ензим в организма, наречен „Янус киназа“, който участва във възпалението. Чрез намаляване на активността на този ензим, Olumiant помага за намаляване на болката, сковаността и отока в ставите, умората и помага да се забави увреждането на костите и хрущялите в ставите. Тези ефекти могат да Ви помогнат да извършвате обичайните ежедневни дейности и така да се подобри свързаното със здравето качество на живот при пациентите с ревматоиден артрит.

Атопичен дерматит

Olumiant се използва за лечение на деца на възраст от 2 години, юноши и на възрастни с умерено тежък до тежък атопичен дерматит, известен още като атопична екзема. Olumiant може да се използва с лекарства за екзема, които се нанасят върху кожата, или да се използва самостоятелно.

Olumiant действа като намалява активността на ензим в организма, наречен „Янус киназа“, който участва във възпалението. Чрез намаляване на активността на този ензим Olumiant помага за подобряване на състоянието на Вашата кожа и намаляване на сърбежа. Освен това Olumiant помага

за подобряване на нарушението на съня (поради сърбеж) и цялостното качество на живот. Установено е, че Olumiant подобрява симптоми като кожна болка, тревожност и депресия, свързани с атопичен дерматит.

Алопеция ареата

Olumiant се използва за лечение на възрастни с тежка алопеция ареата, автоимунно възпалително заболяване, характеризиращо се със загуба на коса без белези по скалпа, лицето и понякога по други части на тялото, което може да бъде повтарящо се и прогресиращо.

Olumiant действа като намалява активността на ензим в организма, наречен „Янус киназа“, който участва във възпалението. Чрез намаляване на активността на този ензим, Olumiant помага на косата да расте отново на скалпа, лицето и други, засегнати от заболяването, области по тялото.

Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, артрит, свързан с ентезит и ювенилен псориазис

Olumiant се използва за лечение на активен полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, възпалително заболяване на ставите, при деца на възраст 2 и повече години.

Olumiant се използва и за лечение на активен артрит, свързан с ентезит, възпалително заболяване на ставите и местата, където сухожилията се съединяват с костта, при деца на възраст 2 и повече години.

Olumiant се използва и за лечение на активен ювенилен псориазис, състояние, което е възпалително заболяване на ставите, често придружено от псориазис, при деца на възраст 2 и повече години.

Olumiant може да се използва самостоятелно или заедно с метотрексат.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Olumiant

Не приемайте Olumiant

- ако сте алергични към барицитиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди и по време на лечението с Olumiant, ако:

- сте на възраст над 65 години. Пациентите на възраст 65 години и по-възрастни може да са изложени на повишен риск от инфекции, сърдечни проблеми, включително инфаркт и някои видове рак. Вашият лекар ще обсъди с Вас дали Olumiant е подходящ за Вас.
- имате инфекция или, ако често се разболявате от инфекции. Уведомете Вашия лекар, ако получите симптоми, като повишена температура, рани, чувствате се по-изморени отколкото обикновено или имате проблеми със зъбите, тъй като те могат да бъдат признаци на инфекция. Olumiant може да намали способността на Вашия организъм да се бори с инфекции и може да влоши съществуваща инфекция или да повиши риска да развиете нова инфекция. Ако имате диабет или сте на възраст над 65 години, има повишен риск да развиете инфекции.
- имате или сте имали преди това туберкулоза. Може да се наложи да се изследвате за туберкулоза преди да Ви бъде приложен Olumiant. Уведомете Вашия лекар, ако по време на лечение с Olumiant получите упорита кашлица, повишена температура, нощно изпотяване и загуба на тегло, тъй като те могат да бъдат признаци на туберкулоза
- сте имали херпес инфекция (херпес зостер), защото при лечение с Olumiant тя може да се появи отново. Уведомете Вашия лекар, ако по време на лечението с Olumiant получите болезнен кожен обрив с мехури, той може да е признак на херпес зостер

- имате или сте имали преди това хепатит В или хепатит С
- Ви предстои имунизация. Докато използвате Olumiant, не трябва да Ви бъдат прилагани някои (живи) ваксини
- имате или сте имали рак, пушач сте или сте били пушач в миналото, защото Вашият лекар ще обсъди с Вас дали Olumiant е подходящ за Вас
- имате нарушена функция на черния дроб
- имате или сте имали проблеми със сърцето, защото Вашият лекар ще обсъди с Вас дали Olumiant е подходящ за Вас
- преди това сте имали кръвни съсиреци във вените на краката (дълбока венозна тромбоза) или белите дробове (белодробна емболия), или имате повишен риск от развитие на това (например ако сте претърпели скорошна голяма операция, ако използвате хормонални контрацептиви/хормонална заместителна терапия или ако при Вас или Вашите близки роднини се установи нарушение на кръвосъсирването). Вашият лекар ще обсъди с Вас дали Olumiant е подходящ за Вас. Уведомете Вашия лекар, ако получите внезапен задух или затруднено дишане, болка в гърдите или болка в горната част на гърба, подуване на крака или ръката, болка в крака или чувствителност или зачервяване, или промяна в цвета на крака или ръката, тъй като това може да бъдат признаци на кръвни съсиреци във вените
- сте имали дивертикулит (вид възпаление на дебелото черво) или язва на стомаха или червата (вижте точка 4)
- немеланомен рак на кожата е наблюдаван при пациенти, приемащи Olumiant. Вашият лекар може да Ви препоръча да правите редовни дерматологични прегледи, докато приемате Olumiant. Ако по време на или след терапията се появят нови кожни лезии или ако съществуващите лезии променят външния си вид, уведомете Вашия лекар.

Ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции, трябва незабавно да уведомите лекар:

- хрипове
- силна замаяност или виене на свят
- подуване на устните, езика или гърлото
- уртикария (сърбеж или кожен обрив)
- силна коремна болка, особено придружена от повишена температура, гадене и повръщане.
- силна болка или стягане в гърдите (което може да се разпространи към ръцете, челюстта, врата, гърба)
- задух
- студена пот
- едностранна слабост в ръката и/или крака
- неясен говор

Може да се наложи да правите кръвни изследвания преди за започнете приема на Olumiant или докато го приемате, за да се провери дали нямате нисък брой на еритроцитите (анемия), нисък брой на левкоцитите (неутропения или лимфопения), високи стойности на мастите (холестерол) в кръвта или високи стойности на чернодробните ензими, за да се гарантира, че лечението с Olumiant няма да причини проблеми.

Деца и юноши

Ако е възможно, на децата и юношите трябва да бъдат направени всички необходими ваксинации, преди да използват Olumiant.

Не давайте това лекарство на деца на възраст под 2 години.

Не давайте това лекарство на деца и юноши с алопеция ареата на възраст под 18 години, защото липсва информация за употреба при това заболяване.

Други лекарства и Olumiant

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате някакви други лекарства.

Уведомете Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Olumiant, ако приемате някакви други лекарства, като:

- пробенецид (за подагра), тъй като това лекарство може да повиши нивата на Olumiant в кръвта Ви. Ако приемате пробенецид, препоръчителната доза Olumiant за възрастни е 2 mg веднъж дневно, а при деца и юноши дозата трябва да се намали наполовина.
- инжекционни антиревматоидни лекарства
- инжекционни лекарства, които потискат имунната система, включително така наречените „таргетни биологични лекарства (антитела)“
- лекарства, които се използват за контролиране на имунния отговор на организма, като например азатиоприн, такролимус или циклоспорин
- други лекарства, принадлежащи към групата на инхибитори на Янус киназата
- лекарства, които могат да увеличат при Вас риска от дивертикулит, като нестероидни противовъзпалителни лекарства (обикновено използвани за лечение на болезнени и/или възпалителни състояния на мускулите или ставите) и/или опиоидни аналгетици (използвани за лечение на силна болка), и/или кортикостероиди (обикновено използвани за лечение на възпалителни състояния) (вижте точка 4).
- лекарства за лечение на диабет или ако имате диабет. Вашият лекар може да прецени дали Ви е необходима по-ниска доза антидиабетно лекарство, докато приемате Olumiant.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, се посъветвайте с Вашия лекар или фармацевт, преди да започнете да приемате това лекарство.

Трябва да използвате ефективен метод на контрацепция, за да избегнете забременяване по време на лечението с Olumiant и най-малко една седмица след приема на последната доза Olumiant. Трябва да уведомите Вашия лекар, ако забременеете, тъй като Olumiant не трябва да се използва по време на бременност.

Не трябва да използвате Olumiant докато кърмите, тъй като не е известно дали това лекарство преминава в кърмата. Вие и Вашият лекар ще решите, дали ще кърмите или ще използвате Olumiant. Не трябва да правите и двете.

Шофиране и работа с машини

Olumiant не оказва влияния върху способността за шофиране и работа с машини.

Olumiant съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий

3. Как да приемате Olumiant

Лечението трябва да бъде започнато от лекар с опит в диагностиката и лечението на Вашето заболяване. Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Възрастни с ревматоиден артрит, атопичен дерматит и алопеция ареата

Препоръчителната доза е 4 mg веднъж дневно. Вашият лекар може да Ви даде по-ниска доза – 2 mg веднъж дневно, особено, ако сте на възраст над 65 години или, ако имате повишен риск от инфекции, от образуване на кръвни съсиреци, от големи сърдечно-съдови събития или рак.

Ако лекарството действа добре, Вашият лекар може да реши да намали дозата.

Ако имате намалена бъбречна функция, препоръчителната доза Olumiant е 2 mg веднъж дневно.

Употреба при деца и юноши

Препоръчителната доза е 4 mg веднъж дневно за пациенти ≥ 30 kg. За пациенти от 10 kg до < 30 kg препоръчителната доза е 2 mg веднъж дневно.

Ако имате намалена бъбречна функция, препоръчваната доза Olumiant трябва да се намали наполовина.

При педиатрични пациенти, които не могат да поглъщат таблетките цели, таблетките могат да се разтварят във вода:

- Поставете цялата таблетка в съд с 5-10 ml вода на стайна температура и внимателно разклатете, за да се разтвори (разпадне на части). Може да отнеме до 10 минути, докато таблетката се разпадне и образува мътна бледорозова суспензия. Може да настъпи известно утаяване.
- След като таблетката се разпадне, внимателно разклатете отново и незабавно приемете цялото съдържание.
- Изплакнете контейнера с 5-10 ml вода на стайна температура чрез разклащане и приемете течността веднага, за да сте сигурни, че е постигната пълната доза.

За разтваряне на таблетката трябва да се използва само вода.

След като таблетката се разпадне във вода, тя може да се използва до 4 часа, ако се съхранява на стайна температура.

Ако таблетка се е разпаднала във водата и е приета само част от дозата, изчакайте до следващия ден, за да приемете следващата планирана доза.

Начин на приложение

Olumiant е предназначен за перорално (през устата) приложение. Трябва да глътнете Вашата таблетка с малко вода. Можете да приемате таблетките със или без храна. За да не забравяте за приема на Olumiant, може да Ви е по-лесно да го приемате по едно и също време всеки ден.

Ако сте приели повече от необходимата доза Olumiant

Ако сте приели повече Olumiant отколкото трябва, свържете се с Вашия лекар. Може да получите някои от нежеланите ефекти, описани в точка 4.

Ако сте пропуснали да приемете Olumiant

- Ако сте пропуснали доза, приемете я веднага щом се сетите.
- Ако не сте се сетили за дозата през целия ден, просто прескочете пропуснатата доза и на следващия ден приемете само една доза както обикновено.
- Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако сте спрели приема на Olumiant

Не спирайте приема на Olumiant, освен ако Вашият лекар не Ви каже да спрете да го приемате.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Инфекция, като например херпес зостер и пневмония, която може да засегне до 1 на 10 души:
Уведомете Вашия лекар или незабавно потърсете медицинска помощ, ако получите следните симптоми, които могат да бъдат признаци на:

- херпес зостер: болезнен кожен обрив с мехури и повишена температура (много рядко при атопичен дерматит и нечесто при алопеция ареата)
- пневмония: продължителна кашлица, треска, задух и умора (не често при атопичен дерматит и алопеция ареата)

Сериозна пневмония и сериозан херпес зостер са нечести.

Други нежелани реакции

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- инфекции на гърлото и носа
- високи нива на мастите в кръвта (холестерол), доказани с помощта на изследване на кръвта

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- херпес (херпес симплекс)
- инфекция, причиняваща гадене или диария (гастроентерит)
- инфекция на пикочните пътища
- повишен брой на тромбоцитите (клетки, които участват в кръвосъсирването), доказано с помощта на кръвно изследване (не често при атопичен дерматит и алопеция ареата)
- главоболие
- гадене (не често при атопичен дерматит)
- болка в стомаха (това е не често при алопеция ареата)
- високи нива на чернодробните ензими, доказани с помощта на изследване на кръвта (не често при атопичен дерматит)
- обрив
- акне (не често при ревматоиден артрит)
- повишено ниво на ензим, наречен креатинкиназа, доказано с помощта на изследване на кръвта (не често при ревматоиден артрит)
- възпаление (подуване) на космените фоликули, особено в областта на скалпа, свързано с растежа на косата (наблюдавано при алопеция ареата)

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- нисък брой на белите кръвни клетки (неутрофили), доказан с помощта на изследване на кръвта
- високи нива на мастите (триглицериди) в кръвта, доказани с помощта на изследване на кръвта
- високи нива на чернодробни ензими, доказани с помощта на изследване на кръвта (това е често при алопеция ареата)
- наддаване на тегло
- подуване на лицето
- уртикария
- съсиреци в кръвоносните съдове на белия дроб
- съсиреци във вените на краката или малкия таз, наречено дълбока венозна тромбоза (ДВТ)
- дивертикулит (болезнено възпаление на малки джобове в лигавицата на червото)
-

Деца и юноши

- **Полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, артрит, свързан с ентезит и ювенилен псориатичен артрит:** В проучване при деца на възраст 2 години и по-големи с полиартикуларен ювенилен идиопатичен артрит, артрит, свързан с ентезит и ювенилен

псориатичен артрит, главоболието е много често, ниският брой бели кръвни клетки и кръвни съсиреците в белите дробове са чести (всяко 1 от 82 деца).

- **Педиатричен атопичен дерматит:** В проучване при деца на възраст 2 години и по-големи с атопичен дерматит нежеланите реакции са в съответствие с тези, наблюдавани при възрастни пациенти, с изключение на нисък брой бели кръвни клетки (неутрофили), което е по-често в сравнение с възрастни.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **национална система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#).

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Olumiant

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка съответно след „EXP“ и „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Olumiant

- Активното вещество е барицитиниб. Всяка таблетка съдържа 2 или 4 mg барицитиниб.
- Другите съставки са: микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий (вижте точка 2 „Olumiant съдържа натрий“), магнезиев стеарат, манитол, червен железен оксид (E172), лецитин (соя) (E322), макрогол, поли(винилов алкохол), талк и титанов диоксид (E171).

Как изглежда Olumiant и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки Olumiant 1 mg са много светлорозови, 6,75 mm кръгли таблетки с надпис “Lilly” върху едната страна и “1” – върху другата.

Филмираните таблетки Olumiant 2 mg са светлорозови, 9 x 7,5 mm продълговати таблетки с надпис “Lilly” върху едната страна и “2” – върху другата.

Филмираните таблетки Olumiant 4 mg са розови, 8,5 mm кръгли таблетки с надпис “Lilly” върху едната страна и “4” – върху другата.

Таблетките са заоблени и с вдлъбнати страни, за да се улесни изваждането им.

Olumiant 1 mg се предлага в блистери, съдържащи по 14 и 28 таблетки в календарни блистери и в перфорирани блистери с единични дози, съдържащи по 28 x 1 таблетки. Olumiant 2 mg и 4 mg се предлагат в блистери, съдържащи по 14, 28, 35, 56, 84 и 98 таблетки в календарни блистери и в

перфорирани блистери с единични дози, съдържащи по 28 x 1 и 84 x 1 таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.,

Притежател на разрешението за употреба

Eli Lilly Nederland B.V., Rapendorpseweg 83, 3528BJ, Utrecht, Нидерландия.

Производител

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Испания.

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

France

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

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

QR код да бъде включен + www.olumiant.eu

Моля, отстранете тази част от листовката и я носете със себе си.

<p>Информация за пациента относно OLUMIANT (барицитиниб) Този документ съдържа важна информация, която трябва да знаете преди и по време на лечението с Olumiant.</p> <p>Носете тази информация със себе си и я показвайте на другите медицински специалисти, които полагат грижи за Вас или участват в лечението Ви.</p> <p>Вашето име:</p> <hr/> <p>Име на лекаря (който Ви предписва Olumiant):</p> <hr/> <p>Телефонен номер на лекаря:</p> <hr/>	<p><u>Бременност:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Не приемайте Olumiant, ако сте бременна или предполагате, че сте бременна.• Използвайте ефективна контрацепция докато приемате Olumiant (и в продължение на 1 седмица след спиране на лечението).• Уведомете Вашия лекар незабавно, ако забременеете (или искате да забременеете). <p><u>Инфекции:</u></p> <p>Olumiant може да влоши съществуваща инфекция или да увеличи риска да получите нова инфекция, или да увеличи риска от реактивиране на вирусна инфекция. Ако имате диабет или сте на възраст над 65 години, може да имате повишен риск от развитие на инфекции. Инфекцията може да стане сериозна, ако не се лекува. Уведомете незабавно Вашия лекар, ако получите симптоми на инфекция, като например:</p> <ul style="list-style-type: none">• повишена температура, рани, усещане за по-силна умора от обичайно или проблеми със зъбите• кашлица, която не отзвучава, нощно изпотяване и загуба на тегло. Това може да бъдат симптоми на туберкулоза (инфекциозно заболяване на белите дробове).• болезнен кожен обрив с мехури. Това може да бъде признак на херпес зостер инфекция. <p><u>Немеланомен рак на кожата</u></p> <p>Немеланомен рак на кожата е наблюдаван при пациенти, приемащи Olumiant. Ако по време на или след терапията се появят нови кожни лезии или ако съществуващите лезии променят външния си вид, уведомете Вашия лекар.</p> <p><u>Кръвни съсиреци:</u></p> <p>Olumiant може да причини заболяване, при което в крака Ви да се образува кръвен съсирек, който може да достигне до белите Ви</p>
--	--

	<p>дробове. Информирайте незабавно Вашия лекар, ако имате някой от следните симптоми:</p> <ul style="list-style-type: none">• Подуване или болка в единия крак или ръка• Затопляне или зачервяване на единия крак или ръка• Неочакван задух• Учестено дишане• Болка в гърдите <p><u>Инфаркт или инсулт</u></p> <p>Уведомете Вашия лекар незабавно, ако получите някой от следните симптоми:</p> <ul style="list-style-type: none">- силна болка или стягане в гърдите (което може да се разпространи към ръцете, челюстта, врата, гърба)- задух- студена пот- едностранна слабост в ръката и/или крака- неясен говор
--	---