

אפריל 2021

רופא/ה נכבד/ה
רוקח/ת נכבד/ה

Olumiant 2 and 4mg
אולומיאנט 2 ו-4 מ"ג

חברת לילי מבקשת להודיעכם על אישור משרד הבריאות להתוויה חדשה עבור המוצר שבנידון.

בהודעה זו מצוינים רק השינויים בהתוויה או במשטר המינון הנובע מכך. כמו כן, מצוינים סעיפים בהם נעשה שינוי המהווה החמרה. קיימים עדכונים נוספים.
טקסט שהתווסף מודגש בקו תחתון וטקסט שהוסר בקו אחצה.

העלונים המעודכנים לרופא ולצרכן מפורסמים במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות וניתן לקבלם מודפסים על ידי פנייה לבעל הרישום:

אלי לילי ישראל בע"מ, השיזף 4, רעננה, טל': 09-9606234

בברכה,

יצחק תירוש
רוקח ממונה

Baricitinib 2 and 4 mg

ההתוויה המאושרת לתכשיר:

Rheumatoid Arthritis

Olumiant is indicated for the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis in adult patients who have responded inadequately to, or who are intolerant to one or more disease-modifying anti-rheumatic drugs. Olumiant may be used as monotherapy or in combination with methotrexate (see sections 4.4, 4.5 and 5.1 for available data on different combinations).

Atopic Dermatitis

Olumiant is indicated for the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in adult patients who are candidates for systemic therapy.

העדכונים העיקריים בעלון לרופא הינם:

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated by physicians experienced in the diagnosis and treatment of Rheumatoid Arthritis the conditions for which Olumiant is indicated.

Posology

Rheumatoid Arthritis

The recommended dose of Olumiant is 4 mg once daily. A dose of 2 mg once daily is appropriate for patients such as those aged ≥ 75 years and may be appropriate for patients with a history of

chronic or recurrent infections. A dose of 2 mg once daily may also be considered for patients who have achieved sustained control of disease activity with 4 mg once daily and are eligible for dose tapering (see section 5.1).

Atopic Dermatitis

The recommended dose of Olumiant is 4 mg once daily. A dose of 2 mg once daily is appropriate for patients such as those aged ≥ 75 years and may be appropriate for patients with a history of chronic or recurrent infections. A dose of 2 mg once daily should be considered for patients who have achieved sustained control of disease activity with 4 mg once daily and are eligible for dose tapering (see section 5.1).

Olumiant can be used with or without topical corticosteroids. The efficacy of Olumiant can be enhanced when given with topical corticosteroids (see section 5.1). Topical calcineurin inhibitors may be used, but should be reserved for sensitive areas only, such as the face, neck, intertriginous and genital areas.

Consideration should be given to discontinuing treatment in patients who show no evidence of therapeutic benefit after 8 weeks of treatment.

4.4 Special warnings and precautions for use

Hematological abnormalities

Absolute Neutrophil Count (ANC) $< 1 \times 10^9$ cells/L and Absolute Lymphocyte Count (ALC) $< 0.5 \times 10^9$ cells/L ~~and hemoglobin < 8 g/dL~~ were reported in less than 1% of patients in clinical trials. Hemoglobin < 8 g/dL was reported in less than 1% of patients in rheumatoid arthritis clinical trials.

Immunosuppressive medicinal products

Combination with biologic DMARDs, biologic immunomodulators or other Janus kinase (JAK) inhibitors is not recommended, as a risk of additive immunosuppression cannot be excluded.

In rheumatoid arthritis, data concerning use of baricitinib with potent immunosuppressive medicinal products (e.g., azathioprine, tacrolimus, ciclosporin) are limited and caution should be exercised when using such combinations (see section 4.5).

In atopic dermatitis, combination with ciclosporin or other potent immunosuppressants has not been studied and is not recommended (see section 4.5).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacodynamic interactions

Immunosuppressive medicinal products

Combination with biologic DMARDs, biologic immunomodulators or other JAK inhibitors has not been studied. In rheumatoid arthritis, use of baricitinib with potent immunosuppressive medicinal products such as azathioprine, tacrolimus, or ciclosporin was limited in clinical studies of baricitinib, and a risk of additive immunosuppression cannot be excluded. In atopic dermatitis, combination with ciclosporin or other potent immunosuppressants has not been studied and is not recommended (see section 4.4).

4.8 Undesirable effects

Summary of safety profile

The In placebo-controlled rheumatoid arthritis clinical trials, for up to 16 weeks, the most commonly reported adverse drug reactions (ADRs) occurring in $\geq 2\%$ of patients treated with Olumiant monotherapy or in combination with conventional synthetic DMARDs were increased LDL cholesterol (33.6%), upper respiratory tract infections (14.7%) and headache (3.8%). Infections reported with Olumiant treatment included herpes zoster (1.4%).

In placebo-controlled atopic dermatitis clinical trials, for up to 16 weeks, the most commonly reported ADRs occurring in $\geq 2\%$ of patients treated with Olumiant monotherapy or in combination with topical corticosteroids were similar to those observed in rheumatoid arthritis, except for increased LDL cholesterol (13.2%) and herpes simplex (6.1%). In patients treated with baricitinib in the atopic dermatitis clinical trials, the frequency of herpes zoster was very rare.

Tabulated list of adverse reactions

Rheumatoid Arthritis

A total of 3,464-3,770 patients were treated with Olumiant in clinical studies in rheumatoid arthritis representing 4,244-10,127 patient-years of exposure. Of these, 2,466-2,960 rheumatoid arthritis patients were exposed to Olumiant for at least one year.

Six Seven placebo-controlled studies were integrated (997-1,142 patients on 4 mg once daily and 1,070-1,215 patients on placebo) to evaluate the safety of Olumiant in comparison to placebo for up to 16 weeks after treatment initiation.

Atopic Dermatitis

A total of 2,531 patients were treated with Olumiant in clinical studies in atopic dermatitis representing a total of 2,247 patient-years of exposure. Of these, 1,106 atopic dermatitis patients were exposed to Olumiant for at least one year.

Five placebo-controlled studies were integrated (489 patients on 4 mg once daily and 743 patients on placebo) to evaluate the safety of Olumiant in comparison to placebo for up to 16 weeks after treatment initiation.

Table 2. Adverse Reactions

Frequency estimate: Very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$). The frequencies in Table 2 are based on integrated data across both rheumatoid arthritis and atopic dermatitis indications unless stated otherwise; where notable differences in frequency are observed in one indication alone.

these are presented in the footnotes below the table.

System Organ Class	Very common	Common	Uncommon
...			
<u>Nervous system disorders</u>		<u>Headache</u>	
<u>Gastrointestinal disorders</u>		<u>Nausea^d</u> <u>Abdominal pain</u>	Diverticulitis
<u>Hepatobiliary disorders</u>		<u>ALT increased</u> <u>≥ 3 x ULN^{a, d}</u>	AST increased ≥ 3 x ULN ^a
<u>Skin and subcutaneous tissue disorders</u>		<u>Rash</u> <u>Acne^c</u>	<u>Acne</u>
...			
<u>Investigations</u>		<u>Creatine phosphokinase</u> <u>increased > 5 x ULN^{a, c}</u>	<u>Weight increased</u> <u>Creatine phosphokinase</u> <u>increased > 5 x ULN^{a, c}</u>

^a Includes changes detected during laboratory monitoring (see text below).

^b Frequency for herpes zoster is based on rheumatoid arthritis clinical trials.

^c Frequency for acne and creatine phosphokinase increased > 5 x ULN is based on the pooled rheumatoid arthritis and atopic dermatitis clinical trials. In patients treated with baricitinib in the rheumatoid arthritis clinical trials, the frequency of those events was uncommon.

^d Frequency for pneumonia, thrombocytosis > 600 x 10⁹ cells/L, nausea, and ALT ≥ 3 x ULN is based on the pooled rheumatoid arthritis and atopic dermatitis clinical trials. In patients treated with baricitinib in the atopic dermatitis clinical trials, the frequency of those events was uncommon.

Description of selected adverse reactions

Gastrointestinal disorders

In rheumatoid arthritis clinical studies, in treatment-naïve patients, through 52 weeks, the frequency of nausea was greater for the combination treatment of methotrexate and Olumiant (9.3%) compared to methotrexate alone (6.2%) or Olumiant alone (4.4%). Nausea was most frequent during the first 2 weeks of treatment. In atopic dermatitis clinical studies, for up to 16 weeks, the frequency of nausea with Olumiant was 0.8%.

In rheumatoid arthritis controlled studies, for up to 16 weeks, abdominal pain occurred in 2.1% of patients treated with Olumiant 4 mg and 1.4% of patients treated with placebo. The frequency of abdominal pain in atopic dermatitis clinical studies was similar. The cases were usually mild, transient, not associated with infectious or inflammatory gastrointestinal disorders, and did not lead to treatment interruption.

Infections

...

Atopic Dermatitis

In controlled studies, for up to 16 weeks, the incidence rate of all infections (rate of patients with ≥ 1 event per 100 patient-years of exposure) was 155 with Olumiant 4 mg compared to 118 in the placebo group. Most infections were mild to moderate in severity. Infections were reported in 31.5%, 29.8% and 24.2% of patients up to 16 weeks in the 4 mg, 2 mg and placebo groups, respectively. The percentage of patients reporting infection-related ADRs for Olumiant 4 mg

compared to placebo were: Upper respiratory tract infections (17.5% vs. 14.1%), urinary tract infections (2.0% vs. 0.8%), gastroenteritis (1.2% vs. 0.5%), herpes simplex (6.1% vs. 2.7%), herpes zoster (0% vs. 0.3%) and pneumonia (0% vs 0.1%). In atopic dermatitis clinical studies, the frequency of infections was generally similar to those observed in rheumatoid arthritis patients except for pneumonia which was uncommon and herpes zoster which was very rare. There were less skin infections requiring antibiotic treatment with Olumiant 4 mg (3.4%) than with placebo (4.4%). The same percentage of patients with serious infections was observed with Olumiant 4 mg and placebo (0.6%). The overall incidence rate of serious infections with baricitinib in the atopic dermatitis clinical trial programme was 2.1 per 100 patient-years.

Hepatic transaminase elevations

...

In atopic dermatitis controlled studies, for up to 16 weeks, ALT and AST elevations $\geq 3 \times \text{ULN}$ were uncommonly observed in 0.2% and 0.5% of patients treated with Olumiant 4 mg, compared to 0.8% and 0.8% respectively of patients treated with placebo.

Across indications, dose dependent increases in blood ALT and AST activity were also reported in studies extended over week 16. Most cases of hepatic transaminase elevations were asymptomatic and transient. The pattern and incidence of elevation in ALT/AST remained stable over time including in the long-term extension study.

Lipid elevations

...

In atopic dermatitis clinical studies, baricitinib treatment was associated with increases in lipid parameters including total cholesterol, LDL cholesterol, and HDL cholesterol. Elevations were observed at 12 weeks and mean total and LDL cholesterol increased through week 52. There was no increase in the LDL/HDL ratio. No dose-relationships were observed in controlled studies, for up to 16 weeks for total cholesterol, LDL cholesterol, or HDL cholesterol. There was no increase in triglycerides levels.

In controlled studies, for up to 16 weeks, the following frequencies were observed for Olumiant 4 mg vs. placebo:

- Increased total cholesterol ≥ 5.17 mmol/L:
 - Rheumatoid Arthritis: 49.1% vs. 15.8%, respectively
 - Atopic Dermatitis: 20.7% vs. 10.0%, respectively
- Increased LDL cholesterol ≥ 3.36 mmol/L:
 - Rheumatoid Arthritis: 33.6% vs. 10.3%, respectively
 - Atopic Dermatitis: 13.2% vs. 6.3%, respectively
- Increased HDL cholesterol ≥ 1.55 mmol/L:
 - Rheumatoid Arthritis: 42.7% vs. 13.8%, respectively
 - Atopic Dermatitis: 25.3% vs. 14.7%, respectively
- Increased triglycerides ≥ 5.65 mmol/L:
 - Rheumatoid Arthritis: 0.4% vs. 0.5%, respectively
 - Atopic Dermatitis: 0.7% vs. 0.8%, respectively

Creatine phosphokinase (CPK)

In rheumatoid arthritis controlled studies, for up to 16 weeks, increases in CPK values were common-uncommon... In atopic dermatitis controlled studies, for up to 16 weeks, increases in CPK values were common and occurred in 3.3%, 2.5%, and 1.9% of patients treated with Olumiant 4 mg, 2 mg, and placebo, respectively. Across indications, most cases were transient and did not require treatment discontinuation.

In rheumatoid arthritis and atopic dermatitis clinical trials, there were no confirmed cases of rhabdomyolysis. Elevations of CPK were observed at 4 weeks and remained stable at a higher value than baseline thereafter including in the long-term extension study.

Thrombocytosis

In rheumatoid arthritis controlled studies, for up to 16 weeks, increases in platelet counts above 600×10^9 cells/L occurred in 2.0% of patients treated with Olumiant 4 mg and 1.1% of patients treated with placebo. In atopic dermatitis controlled studies, for up to 16 weeks, increases in platelet counts above 600×10^9 cells/L occurred in 0.6% of patients treated with Olumiant 4 mg and 0% of patients treated with placebo. The frequency of thrombocytosis in atopic dermatitis studies was uncommon and lower than that observed in the rheumatoid arthritis patients.

העדכונים העיקריים בעלון לצרכן הינם:

1. למה מיועדת התרופה?

דלקת מפרקים שגרונית (Rheumatoid Arthritis)

אולומיאנט משמשת לטיפול במבוגרים הסובלים מדלקת מפרקים שגרונית מתונה עד חמורה, בהם טיפול קודם בתרופה אנטי ראומטית אחת או יותר מקבוצת DMARD לא היה יעיל דיו או היה בלתי נסבל. ניתן להשתמש באולומיאנט כתכשיר יחיד או בשילוב עם מתותרקסאט (methotrexate).

אולומיאנט פועלת על ידי הפחתת פעילותו של אנזים המצוי בגוף המכונה "ג'אנוס קינאז" (Janus kinase), אשר מעורב בתהליכים דלקתיים. באמצעות הפחתת פעילותו של אנזים זה, אולומיאנט מסייע בהפחתת כאב, נוקשות ונפיחות במפרקים, עייפות, ועוזר בהאטת הפגיעה בעצם ובסחוס במפרקים. השפעות אלו יכולות לעזור לך בביצוע פעילויות יומיומיות, תוך שיפור איכות החיים הקשורה לבריאות עבור חולי דלקת מפרקים שגרונית.

דלקת עור אטופית (Atopic Dermatitis)

אולומיאנט משמשת לטיפול במבוגרים הסובלים מדלקת עור אטופית מתונה עד חמורה, שאמורים לקבל טיפול מערכתי.

אולומיאנט פועלת על ידי הפחתת פעילותו של אנזים המצוי בגוף המכונה "ג'אנוס קינאז" (Janus kinase), אשר מעורב בתהליכים דלקתיים. באמצעות הפחתת פעילותו של אנזים זה, אולומיאנט מסייע בשיפור מצבו של העור ומפחית גרד. בנוסף, אולומיאנט מסייע בשיפור איכות השינה (עקב הגרד) ואיכות החיים הכללית. אולומיאנט הראה שהוא משפר תסמינים של כאב עורי, חרדה ודיכאון הקשורים בדלקת עור אטופית. דלקת עור אטופית ידועה גם כאקזמה אטופית. ניתן להשתמש באולומיאנט בשילוב עם תרופות לטיפול באקזמה שאתה מורח על העור או להשתמש בה כתכשיר יחיד.

2. לפני השימוש בתרופה

אינטראקציות/תגובות בין תרופותיות

אם אתה לוקח או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח.

במיוחד אם אתה לוקח:

- פרובנציד (probenecid) (לטיפול בשיגדון), מאחר שתרופה זו עלולה להגביר את הרמות של אולומיאנט בדמך. אם אתה נוטל פרובנציד, המינון המומלץ של אולומיאנט הוא 2 מ"ג פעם אחת ביום. יש להתייעץ עם הרופא לפני השימוש

- תרופה נגד דלקת מפרקים שגרונית הניתנת בהזרקה

- תרופות הניתנות בהזרקה המדכאות את מערכת החיסון. כולל תרפיות ביולוגיות ממוקדות (נוגדנים)

...

3. כיצד תשתמש בתרופה?

דלקת עור אטופית

המינון המקובל בדרך כלל הוא 4 מ"ג פעם אחת ביום. הרופא עשוי לתת לך מינון נמוך יותר של 2 מ"ג פעם אחת ביום, במיוחד אם אתה מעל גיל 75 שנים או אם אתה מצוי בסיכון מוגבר לזיהומים. אם התרופה פועלת היטב, הרופא עשוי להחליט כי ניתן להפחית את המינון.

אם אתה סובל מירידה בתפקוד הכליות, המינון המקובל של אולומיאנט הוא 2 מ"ג פעם אחת ביום.

4. תופעות לוואי

...

זיהום כגון שלבket חוגרת, העלול להופיע בעד 1 מתוך 10 אנשים:
 דווח לרופא או פנה לעזרה רפואית באופן מיידי אם תפתח את התסמינים המפורטים להלן, אשר עלולים להיות סימנים של שלבket חוגרת (הרפס זוסטר):
 - פריחה עורית עם שלפוחיות המלווה בכאב וחום (נדיר מאוד בדלקת עור אטופית).

תופעות לוואי שכיחות (עלולות להופיע אצל עד 1 מתוך 10 אנשים):

...

- דלקת ריאות (לא שכיח בדלקת עור אטופית)
 - מספר גבוה של טסיות (תאים המעורבים בקרישת דם) המודגם על ידי בדיקת דם (לא שכיח בדלקת עור אטופית)
 - כאב ראש
 - בחילות (לא שכיח בדלקת עור אטופית)
 - כאב בטן
 - רמות גבוהות של אנזימי כבד המודגמות על ידי בדיקת דם (לא שכיח בדלקת עור אטופית)
 - פריחה
 - אקנה (לא שכיח בדלקת עור אטופית)
 - עלייה ברמת האנזים קריאטין קינאז המודגמת על ידי בדיקת דם (לא שכיח בדלקת עור אטופית)

תופעות לוואי לא שכיחות (עלולות להופיע בעד 1 מתוך 100 אנשים):

עלייה ברמת האנזים קריאטין קינאז המודגמת על ידי בדיקת דם
 אקנה

...