

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Olumiant 2 mg comprimate filmate.
Olumiant 4 mg comprimate filmate.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Olumiant 2 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține baricitinib 2 mg.

Olumiant 4 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține baricitinib 4 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Olumiant 2 mg comprimate filmate

Comprimate ovale de culoare roz deschis, cu dimensiune de 9,0 x 7,5 mm, marcate cu „Lilly” pe o parte și cu „2” pe cealaltă parte.

Olumiant 4 mg comprimate filmate

Comprimate rotunde de culoare roz mediu, dimensiune de 8,5 mm, marcate cu „Lilly” pe o parte și cu „4” pe cealaltă parte.

Comprimatele au o zonă adâncită pe fiecare parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Poliartrită reumatoidă

Olumiant este indicat în tratamentul poliartritei reumatoide active moderată până la severă la pacienți adulți care nu au răspuns adecvat sau care au intoleranță la unul sau mai multe medicamente anti-reumatice modificatoare de boală. Olumiant poate fi administrat ca monoterapie sau în asociere cu metotrexat (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1 pentru datele disponibile privind diferitele combinații).

Dermatită atopică

Olumiant este indicat în tratamentul dermatitei atopice moderate până la severe la pacienți adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie prescris de medici cu experiență în diagnosticarea și tratarea afecțiunilor pentru care Olumiant este indicat.

Doze

Poliartrita reumatoidă

Doza recomandată de Olumiant este de 4 mg o dată pe zi. O doză de 2 mg o dată pe zi este adecvată pentru pacienții cu vârste de ≥ 75 ani și poate fi adecvată și pentru pacienții cu un istoric de infecții cronice sau recurente. O doză de 2 mg o dată pe zi poate de asemenea să fie luată în calcul pentru pacienții care au obținut un control susținut al activității bolii prin administrarea unei doze de 4 mg o dată pe zi și care sunt eligibili pentru reducerea dozei (vezi pct. 5.1).

Dermatită atopică

Doza recomandată de Olumiant este de 4 mg o dată pe zi. O doză de 2 mg o dată pe zi este adecvată pentru pacienții cu vârste de ≥ 75 ani și poate fi adecvată și pentru pacienții cu un istoric de infecții cronice sau recurente. O doză de 2 mg o dată pe zi poate, de asemenea, să fie luată în calcul pentru pacienții care au obținut un control susținut al activității bolii prin administrarea unei doze de 4 mg o dată pe zi și care sunt eligibili pentru reducerea dozei (vezi pct. 5.1).

Olumiant poate fi utilizat cu sau fără corticosteroizi topici. Eficacitatea Olumiant poate fi amplificată prin administrarea în asociere cu corticosteroizi topici (vezi pct. 5.1). Inhibitorii de calcineurină topici pot fi utilizați, dar se recomandă aplicarea acestora doar în zonele sensibile cum sunt fața, gâtul, zonele intertriginoase și genitale.

În cazul pacienților la care nu se observă niciun beneficiu terapeutic după 8 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Inițierea tratamentului

Tratamentul nu ar trebui prescris pacienților cu un număr absolut de limfocite (ALC) mai mic de $0,5 \times 10^9$ celule/l, număr absolut de neutrofile (ANC) mai mic de 1×10^9 celule/l, sau care au o valoare a hemoglobinei mai mică de 8 g/dl. Tratamentul poate fi inițiat odată ce aceste valori se îmbunătățesc, depășind valorile-limită specificate anterior (vezi. pct. 4.4).

Insuficiența renală

Doza recomandată este de 2 mg odată pe zi pentru pacienții cu clearance-ul creatininei între 30 și 60 ml/minut. Olumiant nu este recomandat în cazul pacienților cu clearance-ul creatininei < 30 ml/minut (vezi pct. 5.2).

Insuficiența hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei în cazul pacienților cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Olumiant nu este recomandat în cazul pacienților cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Administrarea concomitentă cu inhibitori OAT3

Doza recomandată este de 2 mg odată pe zi pentru pacienții care se află sub tratament cu inhibitori ai transportorilor anionici organici 3 (OAT3) cu puternic potențial de inhibare, cum ar fi probenecidul (vezi pct. 4.5).

Vârstnici

Experiența clinică în cazul pacienților cu vârsta ≥ 75 ani este foarte limitată și pentru acești pacienți, o doză inițială de 2 mg este adecvată.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea medicamentului Olumiant administrat copiilor și adolescenților cu vârste între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile.

Modul de administrare

Administrare orală.

Olumiant se administrează o dată pe zi, înainte sau după masă, oricând în timpul zilei.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienții enumerați la punctul 6.1.

Sarcină (vezi pct 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale privind utilizarea

Infecții

În comparație cu tratamentul placebo, baricitinibul este asociat unei rate crescute de infecții, cum ar fi infecțiile ale tractului respirator superior (vezi pct. 4.8). În studiile clinice asupra poliartritei reumatoide, la pacienți netratați anterior, asocierea cu metotrexat a rezultat într-o creștere a frecvenței infecțiilor în comparație cu monoterapia cu baricitinib.

Riscurile și beneficiile tratamentului cu Olumiant ar trebui luate în considerare atent înainte de inițierea terapiei la pacienții cu infecții active, cronice sau recurente (vezi pct. 4.2). Dacă apare o infecție, pacientul trebuie monitorizat atent, iar terapia cu Olumiant trebuie întreruptă temporar în cazul în care pacientul nu răspunde la tratamentul standard. Tratamentul cu Olumiant poate fi reluat doar după ce infecția este vindecată.

Tuberculoza

Pacienții trebuie testați pentru tuberculoză (TB) înainte de începerea tratamentului cu Olumiant. Olumiant este contraindicat pacienților cu TB activă. Trebuie luată în considerare terapia anti-TB înainte de inițierea administrării Olumiant în cazul pacienților cu TB latentă netratată.

Anomalii hematologice

Numărul absolut al neutrofilelor (ANC) $< 1 \times 10^9$ celule/l și numărul absolut al limfocitelor (ALC) $< 0,5 \times 10^9$ celule/l au fost raportate la mai puțin de 1 % dintre pacienții incluși în studiile clinice. Au fost raportate valori ale hemoglobinei < 8 g/dl la mai puțin de 1 % dintre pacienții incluși în studiile clinice privind poliartrita reumatoidă.

Tratamentul nu trebuie inițiat sau ar trebui întrerupt temporar în cazul pacienților cu ANC $< 1 \times 10^9$ celule/l, ALC $< 0,5 \times 10^9$ celule/l sau hemoglobina < 8 g/dl observate în timpul managementului de rutină al pacienților (vezi pct. 4.2).

Riscul de limfocitoză este sporit în cazul pacienților vârstnici care suferă de poliartrită reumatoidă. Au fost raportate cazuri rare de tulburări limfoproliferative.

Reactivarea virală

Reactivarea virală, inclusiv cazurile de reactivare a virusului herpes (de exemplu, herpes zoster, herpes simplex), a fost raportată în studiile clinice (vezi pct. 4.8). În studiile clinice asupra poliartritei reumatoide, virusul herpes zoster a fost raportat mai frecvent în rândul pacienților ≥ 65 ani care au fost tratați anterior cu DMARD biologice și convenționale. Dacă pacientul dezvoltă o infecție cu virusul herpes zoster, tratamentul cu Olumiant trebuie întrerupt temporar până la rezolvarea episodului.

Testarea pentru hepatita virală trebuie realizată în conformitate cu ghidurile clinice, înainte de inițierea terapiei cu Olumiant. Pacienții cu semne de infecție activă cu virusul hepatitei B sau C au fost excluși din studiile clinice. Pacienții ale căror analize au ieșit pozitive pentru anticorpii hepatitei C și negativ pentru ARN viral hepatită C au putut participa la studiile clinice. Pacienții cu anticorpi la antigenul de

suprafață al virusului hepatitic B și cu anticorpi la antigenul de bază al virusului hepatitic B, fără antigen de suprafață al virusului hepatitic B, au fost de asemenea incluși în studiile clinice; acești pacienți trebuie monitorizați pentru exprimarea ADN-ului viral hepatitic B (VHB). Dacă este detectat ADN-ul VHB, trebuie consultat un specialist hepatolog pentru a stabili dacă se justifică întreruperea tratamentului.

Vaccinarea

Nu există date disponibile cu privire la răspunsul față de imunizarea cu vaccinuri cu germeni vii a pacienților aflați sub tratament cu baricitinib. Imunizarea cu vaccinuri cu germeni vii atenuați în timpul sau imediat înaintea tratamentului cu Olumiant nu este recomandată. Înaintea începerii tratamentului cu Olumiant, este important ca toți pacienții să fi fost integral imunizați conform ghidurilor de imunizare curente.

Lipide

Creșteri ale nivelurilor de lipide din sânge, dependente de doză, au fost raportate în cazul pacienților aflați sub tratament cu baricitinib în comparație cu tratamentul placebo (vezi pct. 4.8). Creșterile nivelurilor de colesterol LDL au scăzut până la nivelurile anterioare tratamentului, ca răspuns la terapia cu statine. Nivelul lipidelor ar trebui evaluat la aproximativ 12 săptămâni de la inițierea tratamentului cu Olumiant, iar apoi managementul pacienților ar trebui realizat în conformitate cu ghidurile clinice internaționale aplicabile hiperlipidemie. Efectul acestor creșteri ale nivelului lipidelor asupra morbidității din cauze cardiovasculare și asupra mortalității nu au fost determinate.

Creșteri ale transaminazelor hepatice

Au fost raportate creșteri dependente de doză ale nivelelor de alaninaminotransferază (ALT) și aspartat aminotransferază (AST) din sânge, la pacienți tratați cu baricitinib comparativ cu placebo (vezi pct. 4.8).

Creșteri ale nivelului ALT și AST la ≥ 5 și ≥ 10 x limita superioară a normalului (LSN) au fost raportate la mai puțin de 1 % din pacienții incluși în studiile clinice. În studiile clinice asupra poliartritei reumatoide, la pacienții netratați anterior, administrarea concomitentă cu metotrexat a rezultat într-o frecvență sporită a creșterilor transaminazelor hepatice prin comparație cu monoterapia cu baricitinib (vezi pct. 4.8).

Dacă se observă creșteri ale ALT sau AST în timpul tratamentului de rutină al pacienților și dacă sunt suspicionate deteriorări hepatice induse de medicament, administrarea medicamentului Olumiant trebuie întreruptă temporar până la excluderea acestui diagnostic.

Caracterul malign

Riscul apariției unor tumori cu caracter malign, inclusiv limfom, este crescut la pacienții cu poliartrită reumatoidă. Medicamentele imunomodulatoare pot crește riscul de tumori cu caracter malign, inclusiv limfom. Datele clinice sunt insuficiente pentru a evalua potențiala incidență a tumorilor cu caracter malign în urma expunerii la baricitinib. Evaluări ale siguranței pe termen lung sunt în desfășurare.

Tromboembolism venos

Reacții ca tromboza venoasă profundă (TVP) și embolismul pulmonar (EP) au fost observate la pacienți cărora li s-a administrat baricitinib. Olumiant trebuie administrat cu precauție la pacienții cu factori de risc pentru TVP/EP, precum vârsta înaintată, obezitatea, istoric medical de TVP/EP, sau pacienți care au suferit intervenții chirurgicale și imobilizări. Dacă apar simptome ale TVP/EP, tratamentul cu Olumiant trebuie întrerupt iar pacienții trebuie imediat evaluați -urmând administrarea unui tratament adecvat.

Analize de laborator

Tabelul 1. Ghid privind analizele de laborator și rezultatele acestora

Analiza de laborator	Acțiunea	Instrucțiuni de monitorizare
Parametrii lipidelor	Pacienții trebuie tratați în conformitate cu ghidurile clinice internaționale aplicabile hiperlipidemiei	12 săptămâni de la inițierea tratamentului și apoi în conformitate cu ghidurile clinice internaționale aplicabile hiperlipidemiei
Numărul absolut de neutrofile (ANC)	Tratamentul trebuie întrerupt dacă $ANC < 1 \times 10^9$ celule/l și poate fi reluat după ce ANC crește peste această valoare	Înainte de inițierea tratamentului și după în conformitate cu tratamentul de rutină al pacienților
Numărul absolut de limfocite (ALC)	Tratamentul trebuie întrerupt dacă $ALC < 0,5 \times 10^9$ celule/l și poate fi reluat după ce ALC crește peste această valoare	
Hemoglobina (Hb)	Tratamentul trebuie întrerupt dacă $Hb < 8$ g/dl și poate fi reluat după ce Hb crește peste această valoare	
Transaminazele hepatice	Tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă sunt suspicionate deteriorări hepatice induse de medicament	

Medicamentele imunosupresoare

Nu se recomandă administrarea concomitentă cu DMARD biologice, medicamente biologice imunomodulatoare sau alți inhibitori ai kinazei Janus (JAK), dat fiind că nu poate fi exclus riscul de imunosupresie aditivă.

Datele privind utilizarea baricitinibului împreună cu medicamente imunosupresoare puternice (de exemplu, azatioprina, tacrolimusul, ciclosporina) la pacienți cu poliartrită reumatoidă sunt limitate și trebuie acordată atenție în cazul utilizării acestor asocieri (vezi pct. 4.5).

Administrarea în asociere cu ciclosporina sau alte medicamente imunosupresoare puternice nu a fost studiată la pacienți cu dermatită atopică și prin urmare nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Hipersensibilitate

În experiența de după punerea pe piață, s-au raportat cazuri de hipersensibilitate asociate cu administrarea de baricitinib. Dacă apare orice reacție alergică severă sau anafilactică, administrarea de baricitinib trebuie întreruptă imediat.

Diverticulită

În studiile clinice și în surse ulterioare punerii pe piață au fost raportate evenimente de diverticulită și perforație gastrointestinală. Baricitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu boală diverticulară și în special la pacienții care utilizează concomitent, în mod cronic, medicamente asociate cu creșterea riscului de diverticulită: medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, corticosteroizi și opioide. Pacienții care se prezintă cu debut nou de semne și simptome abdominale trebuie evaluați prompt pentru identificarea precoce a diverticulitei sau a perforației gastrointestinale.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Medicamente imunosupresoare

Administrarea concomitentă cu DMARD biologice, medicamente biologice imunomodulatoare sau alți inhibitori ai kinazei Janus JAK nu a fost studiată. În poliartrita reumatoidă, utilizarea baricitinibului împreună cu medicamente imunosupresoare puternice cum ar fi azatioprina, tacrolimusul sau ciclosporina a fost limitată în studiile clinice ale baricitinibului, și nu poate fi exclus riscul de imunosupresie aditivă. Administrarea în asociere cu ciclosporina sau alte medicamente imunosupresoare puternice nu a fost studiată la pacienți cu dermatită atopică și prin urmare nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Potențialul altor medicamente de a afecta farmacocinetica baricitinibului

Transportatori

In vitro, baricitinibul reprezintă substratul transportatorilor anionici organici (OAT)3, glicoproteina P (Pgp), proteina de rezistență la cancerul mamar (BCRP) și proteina de extrudare multidrog și toxine (MATE)2-K. Într-un studiu de farmacologie clinică, dozajul de probenecid (inhibitor al OAT3 cu potențial puternic de inhibare) a rezultat într-o creștere aproximativ dublă a $ASC_{(0-\infty)}$ fără modificări în valorile t_{max} sau C_{max} ale baricitinib. În consecință, doza recomandată pentru pacienții aflați sub tratament cu inhibitori de OAT3 cu potențial puternic de inhibare, cum este probenecidul, este de 2 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.2). Nu a fost efectuat niciun studiu de farmacologie clinică pentru inhibitorii de OAT3 cu potențial de inhibare mai slab. Promedicamentul leflunomidă se transformă rapid în teriflunomidă care este un inhibitor slab de OAT3 și astfel poate conduce la o creștere a expunerii la baricitinib. Dat fiind că nu au fost efectuate studii dedicate interacțiunii dintre acestea, trebuie acordată atenție când se utilizează leflunomida sau teriflunomida concomitent cu baricitinib. Administrarea concomitentă a inhibitorilor de OAT3 ibuprofenului și diclofenacului va determina creșterea expunerii la baricitinib, totuși potențialul lor de inhibare a OAT3 este mai mic decât al probenecidului și deci nu este de așteptat să apară o interacțiune relevantă clinic. Administrarea concomitentă a baricitinibului cu ciclosporină (inhibitor Pgp/BCRP) sau metotrexat (substrat al mai multor transportatori, inclusiv OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 și MRP4) nu a rezultat în efecte clinice semnificative asupra expunerii la baricitinib.

Enzimele citocromului P450

In vitro, baricitinib este substrat al enzimelor citocromului P450 (CYP)3A4 deși mai puțin de 10 % din doză este metabolizată prin oxidare. În studiile clinice de farmacologie, administrarea concomitentă a baricitinibului cu ketoconazol (inhibitor puternic de CYP3A) nu a avut nici un efect clinic semnificative asupra farmacocineticii baricitinibului. Administrarea concomitentă a baricitinibului cu fluconazol (inhibitor moderat de CYP3A/CYP2C19/CYP2C9) sau rifampicină (inductor puternic al CYP3A) nu a rezultat în modificări clinice semnificative pentru expunerea la baricitinib.

Agenți de modificare ai pH-ului gastric

Creșterea valorii pH-ului gastric cu omeprazol nu a avut un efect clinic semnificativ asupra expunerii la baricitinib.

Potențialul baricitinibului de a afecta farmacocinetica altor medicamente

Transportatori

In vitro, baricitinibul nu a inhibat OAT1, OAT2, OAT3, transportatorul cationic organic (OCT) 2, OATP1B1,, OATP1B3, BCRP și MATE1 și MATE2-K la concentrații relevante clinic. Baricitinibul poate fi un inhibitor relevant clinic al OCT1, cu toate acestea în prezent nu există substraturi selective

cunoscute de OCT1 pentru care ar putea fi prognozate interacțiuni clinice semnificative. Studiile clinice de farmacologie nu au relevat efecte clinice semnificative privind expunerea când baricitinib a fost administrat concomitent cu digoxina (substrat Pgp) sau metotrexat (substrat al mai multor transportatori).

Enzimele citocromului P450

În studiile clinice de farmacologie, administrarea concomitentă a baricitinib cu substraturi ale CYP3A, și anume simvastatin, etinilestradiol sau levonorgestrel nu a rezultat în modificări semnificative clinic pentru farmacocinetica acestor medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Calea de semnalizare JAK/STAT s-a demonstrat că este implicată în adeziunea celulară și polaritatea celulară care pot afecta dezvoltarea timpurie a embrionului. Nu există date adecvate privind administrarea baricitinibului la femeile gravide. Studiile la animale au relevat toxicitate pentru funcția de reproducere (vezi pct. 5.3). Baricitinibul a avut efect teratogen la șobolan și iepure. Studiile la animale au indicat faptul că baricitinibul poate avea un efect advers asupra dezvoltării osoase *in utero*, în cazul administrării în doze mari.

Olumiantul este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze o metodă eficientă de contracepție în timpul și cel puțin 1 săptămână după terminarea tratamentului. Dacă o pacientă rămâne gravidă în timp ce se află sub tratament cu Olumiant, viitorii părinți trebuie informați imediat cu privire la potențialul risc pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă baricitinibul/metaboliții sunt excretați în laptele matern. Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile cu privire la animale au relevat excreția baricitinibului în lapte (vezi pct. 5.3).

Nu poate fi exclus riscul pentru nou-născuți/bebeluși, medicamentul Olumiant fiind contraindicat în timpul alăptării. Trebuie luată o decizie dacă să se întrerupă alăptarea sau tratamentul cu Olumiant, luând în considerare beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Studiile la animale au sugerat faptul că tratamentul cu baricitinib are potențialul de a scădea fertilitatea femelelor aflate sub tratament, dar nu are efect asupra spermatogenezei masculilor (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Olumiant nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului siguranței

În studiile clinice placebo-controlate privind poliartrita reumatoidă, pe o perioadă de până la 16 săptămâni, reacțiile adverse induse de medicament raportate cel mai frecvent și care au apărut la $\geq 2\%$ din pacienții tratați în monoterapie cu Olumiant sau prin administrare concomitentă cu DMARD convenționale sintetice au fost reprezentate de creșterea nivelului colesterolului LDL (33,6%), infecții ale tractului respirator superior (14,7%) și cefalee (3,8%). Infecțiile raportate în cazul tratamentului cu Olumiant au inclus herpesul zoster (1,4%).

În studiile clinice placebo-controlate privind dermatita atopică, pe o perioadă de până la 16 săptămâni, reacțiile adverse induse de medicament cel mai frecvent raportate, care au survenit la $\geq 2\%$ dintre pacienții tratați cu Olumiant în monoterapie sau în asocieri cu corticosteroizi topici au fost similare celor observate în poliartrita reumatoidă, excepție făcând creșterea colesterolului LDL (13,2%) și herpes simplex (6,1%). La pacienții tratați cu baricitinib în studiile clinice privind dermatita atopică, cazurile de herpes simplex au fost foarte rare.

Tabelul reacțiilor adverse

Poliartrita reumatoidă

Un total de 3770 pacienți au fost tratați cu Olumiant în cadrul studiilor clinice pentru poliartrită reumatoidă, reprezentând 10127 pacienți-ani de expunere. Dintre aceștia, 2960 pacienți cu poliartrită reumatoidă au fost expuși la Olumiant timp de cel puțin un an.

Au fost incluse șapte studii placebo controlate (1142 pacienți cărora le-au fost administrate 4 mg o dată pe zi și 1215 pacienți tratați placebo) pentru a evalua siguranța Olumiant în comparație cu placebo, pentru o perioadă de până la 16 săptămâni de la inițierea tratamentului.

Dermatita atopică

Un total de 2531 pacienți au fost tratați cu Olumiant în cadrul studiilor clinice privind dermatita atopică, reprezentând, în total, 2247 pacienți-ani de expunere. Dintre aceștia, 1106 pacienți cu dermatită atopică au fost expuși la Olumiant timp de cel puțin un an.

Au fost integrate cinci studii controlate cu placebo (489 pacienți cărora li s-au administrat doze de 4 mg o dată pe zi și 743 pacienți cărora li s-a administrat placebo) pentru evaluarea siguranței Olumiant comparativ cu placebo, pe o perioadă de până la 16 săptămâni de la inițierea tratamentului.

Tabel 2. Reacții adverse

Estimarea frecvenței: Foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$). Frecvențele prezentate în tabelul 2 sunt bazate pe datele integrate pentru ambele indicații, poliartrita reumatoidă și dermatita atopică, cu excepția cazurilor în care se specifică altfel; acolo unde există diferențe notabile de frecvență pentru o anumită indicație, acestea sunt prezentate în notele de subsol ale tabelului.

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Infecții și infestări	Infecții ale tractului respirator superior	Herpes zoster ^b Herpes simplex Gastroenterită Infecții ale tractului urinar Pneumonie ^d	
Tulburări hematologice și limfatice		Trombocitoză $>600 \times 10^9$ celule/l ^{a, d}	Neutropenie $<1 \times 10^9$ celule/l ^a

Tulburări metabolice și de nutriție	Hipercolesterolemie ^a		Hipertrigliceridemie ^a
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee	
Tulburări gastrointestinale		Greață ^d Durere abdominală	Diverticulită
Tulburări hepatobiliare		ALT crescut $\geq 3 \times \text{LSN}^{\text{a, d}}$	AST crescut $\geq 3 \times \text{LSN}^{\text{a}}$
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupecție cutanată tranzitorie Acnee ^c	
Tulburări ale sistemului imunitar			Edem facial Urticarie
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Embolism pulmonar
Tulburări vasculare			Tromboză venoasă profundă
Analize de laborator		Creatinfosfokinază crescută $> 5 \times \text{LSN}^{\text{a, c}}$	Creștere în greutate

^a Include modificări detectate în timpul monitorizării determinărilor de laborator (vezi textul de mai jos).

^b Frecvența cazurilor de herpes zoster se bazează pe studiile clinice pentru poliartrita reumatoidă.

^c Frecvența cazurilor de acnee și valori crescute ale creatinfosfokinazei $> 5 \times \text{LSN}$ se bazează pe datele cumulate din studiile privind poliartrita reumatoidă și dermatita atopică. La pacienții tratați cu baricitinib în cadrul studiilor privind poliartrita reumatoidă, apariția evenimentelor respective a fost mai puțin frecventă.

^d Frecvența cazurilor de pneumonie, trombocitoză cu valori $> 600 \times 10^9$ celule/l, greață și creștere a valorilor ALT $> 3 \times \text{LSN}$ se bazează pe datele cumulate din studiile privind poliartrita reumatoidă și dermatita atopică. La pacienții tratați cu baricitinib în cadrul studiilor privind dermatita atopică, apariția evenimentelor respective a fost mai puțin frecventă.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tulburări gastro-intestinale

În cadrul studiilor clinice privind poliartrita reumatoidă, la pacienții netratați anterior, pe o perioadă de 52 săptămâni, frecvența greșurilor a fost mai mare pentru administrarea concomitentă a metotrexat și Olumiant (9,3 %) în comparație cu monoterapia cu metotrexat (6,2 %) sau monoterapia cu Olumiant (4,4 %). Greața a apărut cel mai frecvent în primele 2 săptămâni de tratament. În studiile clinice privind dermatita atopică, în decurs de până la 16 săptămâni, cazurile de greață au fost mai puțin frecvente la pacienții tratați cu Olumiant (0,8%).

În studiile clinice controlate privind poliartrita reumatoidă, pe un interval de până la 16 săptămâni, durerea abdominală a apărut la 2,1 % dintre pacienții tratați cu Olumiant în doză de 4 mg și la 1,4 % dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. În studiile controlate privind dermatita atopică, frecvența durerii abdominale a fost similară. Cazurile au fost în general de severitate ușoară, au avut un caracter temporar, nu s-au asociat cu tulburări gastro-intestinale infecțioase sau inflamatorii și nu au condus la întreruperea tratamentului.

Infecții

Poliartrita reumatoidă

În studiile controlate, timp de maxim 16 săptămâni, rata de incidență a tuturor infecțiilor (rata pacienților cu ≥ 1 eveniment per 100 pacienți-ani de expunere) a fost de 101 în cazul Olumiantului în comparație cu 83 în cazul grupului placebo. Din punctul de vedere al gravității, majoritatea infecțiilor s-au încadrat în gama ușoară până la moderată. În studiile care au vizat ambele doze, infecțiile au fost raportate la 31,9%, 28,8% și 24,1% din pacienți, până la maxim 16 săptămâni cu doza de 4 mg, 2 mg și, respectiv grupurile placebo. Ratele de raportare pentru Olumiant în comparație cu placebo pentru reacții adverse la medicament vizând infecțiile au fost: infecții ale tractului respirator superior (14,7 % față de 11,7 %), infecții ale tractului urinar (3,4 % față de 2,7 %), gastroenterită (1,6 % față de 0,8 %), herpes simplex (1,8 % față de 0,7 %) și herpes zoster (1,4 % față de 0,4 %). În cazul pacienților netratați anterior, pe o perioadă de maxim 52 săptămâni, frecvența infecțiilor ale tractului respirator a fost mai mare pentru administrarea concomitentă a metotrexatului și Olumiantului (26,0 %) în comparație cu monoterapia cu metotrexat (22,9 %) sau Olumiant (22,0 %). Rata infecțiilor grave în cazul Olumiant (1,1 %) a fost similară cu placebo (1,2 %). În cazul Olumiant, infecțiile grave cel mai întâlnite au fost herpes zoster și celulita. Rata infecțiilor grave a rămas stabilă pe durata expunerii pe termen lung. Rata generală de incidență a infecțiilor grave în cadrul studiilor clinice a fost de 3,2 per 100 pacient-ani.

Dermatita atopică

În studiile controlate, pe o perioadă de până la 16 săptămâni, rata de incidență a tuturor infecțiilor (rata pacienților cu ≥ 1 eveniment la 100 pacienți-ani de expunere) a fost de 155 în cazul tratamentului cu Olumiant 4 mg, comparativ cu 118 în cazul grupului placebo. Infecțiile au fost, în majoritate, ușoare până la moderate ca severitate. Infecțiile au fost raportate la 31,5 %, 29,8 % și 24,2 % dintre pacienții grupurilor în care s-a administrat doza de 4 mg, doza de 2 mg și, respectiv, placebo, timp de până la 16 săptămâni. Proporția pacienților care au raportat reacții adverse de tip infecțios induse de medicament pentru Olumiant comparativ cu placebo au fost: infecții ale tractului respirator superior (17,5 % față de 14,1 %), infecții ale tractului urinar (2,0 % față de 0,8 %), gastroenterită (1,2 % față de 0,5 %), herpes simplex (6,1 % față de 2,7 %), herpes zoster (0 % față de 0,3 %) și pneumonie (0 % față de 0,1 %). În studiile clinice privind dermatita atopică, frecvența infecțiilor a fost în general similară cu cea observată la pacienții cu poliartrită reumatoidă, cu excepția pneumoniei, care a fost mai puțin frecventă, și a cazurilor de herpes zoster, care au fost foarte rare. Au existat mai puține cazuri de infecție care a necesitat tratament cu antibiotice în grupul tratat cu Olumiant 4 mg (3,4 %) decât în cel cu administrare de placebo (4,4 %). Proporția pacienților cu infecții grave din grupul tratat cu Olumiant 4 mg și cel cu administrare de placebo a fost identică (0,6 %). Rata generală de incidență a infecțiilor grave asociate cu baricitinib în cadrul programului de studii clinice privind dermatita atopică a fost de 2,1 la 100 pacienți-ani.

Creșteri ale nivelului transaminazelor hepatice

În studiile controlate privind poliartrita reumatoidă, timp de maxim 16 săptămâni, creșteri ale alaninaminotransferazei (ALT) și aspartataminotransaminazei (AST) de ≥ 3 x limita superioară a normalului (LSN) au fost observate la 1,4 % și 0,8 % dintre pacienții tratați cu Olumiant, în comparație cu 1,0 % și 0,8 % dintre pacienții tratați cu placebo.

În cazul pacienților netratați anterior, administrarea concomitentă a Olumiant cu medicamente potențial hepatotoxice, cum este metotrexatul, a rezultat în creșterea frecvenței acestor mărimi de niveluri. Până la 52 săptămâni, frecvența creșterilor nivelurilor de ALT și AST cu ≥ 3 x LSN a fost mai mare în cazul tratamentului concomitent cu metotrexat și Olumiant (7,5 % și 3,8 %) în comparație cu monoterapia cu metotrexat (2,9 % și 0,5 %) sau Olumiant (1,9 % și 1,3 %).

În studiile clinice controlate privind dermatita atopică, pe o perioadă de până la 16 săptămâni, creșterile ALT și AST ≥ 3 x LSN au fost mai puțin frecvente, fiind observate la 0,2 % și 0,5 % dintre pacienții tratați cu Olumiant 4 mg, comparativ cu 0,8 % și, respectiv, 0,8 % dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

În toate indicațiile, creșteri dependente de doză ale ALT și AST au fost raportate, de asemenea, în cadrul studiilor de extensie și după săptămâna 16. Cazurile de creșteri ale transaminazelor hepatice au fost în majoritate asimptomatice și temporare. Tiparul și incidența creșterii nivelului ALT/AST au rămas stabile în timp, inclusiv în cadrul studiului de extensie pe termen lung.

Creșteri ale nivelului lipidelor

În studiile clinice privind poliartrita reumatoidă, tratamentul cu baricitinib a fost asociat cu creșteri dependente de doză, ale nivelului lipidelor, inclusiv colesterol total, trigliceride, colesterol LDL și colesterol HDL. Nu au existat modificări în raportul LDL/HDL. Creșterile au fost observate la 12 săptămâni și au rămas stabile de atunci la o valoare mai mare decât valoarea de referință, inclusiv în cadrul extinderii studiului pe termen lung.

În studiile care au inclus ambele doze, s-a observat o relație de directă proporționalitate cu doza pentru creșterea colesterolului total $\geq 5,17$ mmol/l raportată la 48,8 %, 34,7 % și 17,8 % dintre pacienți, până la maxim 16 săptămâni cu doza de 4 mg, 2 mg și, respectiv grupurile placebo.

Nivelurile crescute de colesterol LDL au scăzut la nivelurile existente anterior tratamentului ca răspuns la terapia cu statină.

În studiile clinice privind dermatita atopică, tratamentul cu baricitinib s-a asociat cu creșteri ale parametrilor lipidici, inclusiv ale colesterolului total, colesterolului LDL și colesterolului HDL. Creșterile au fost observate la 12 săptămâni, iar valorile totale medii ale colesterolului și cele ale colesterolului LDL au crescut până în săptămâna 52. Nu au existat creșteri ale raportului LDL/HDL. Nu au fost observate corelații cu dozele administrate pentru colesterolul total, colesterolul LDL sau colesterolul HDL în cadrul studiilor clinice controlate, pe o perioadă de până la 16 săptămâni. Nu s-au observat creșteri ale valorilor trigliceridelor.

În studiile controlate, pe o perioadă de până la 16 săptămâni, s-au observat următoarele frecvențe pentru Olumiant 4 mg față de placebo:

- Creșterea colesterolului total $\geq 5,17$ mmol/l:
 - Poliartrita reumatoidă: 49,1% față de, respectiv, 15,8%
 - Dermatita atopică: 20,7 % față de, respectiv, 10,0 %
- Creșterea colesterolului LDL $\geq 3,36$ mmol/l
 - Poliartrita reumatoidă: 33,6% față de, respectiv, 10,3%
 - Dermatita atopică: 13,2 % față de, respectiv, 6,3 %
- Creșterea colesterolului HDL $\geq 1,55$ mmol/l:
 - Poliartrita reumatoidă: 42,7% față de, respectiv, 13,8%
 - Dermatita atopică: 25,3 % față de, respectiv, 14,7 %
- Creșterea trigliceridelor $\geq 5,65$ mmol/l:
 - Poliartrita reumatoidă: 0,4% față de, respectiv, 0,5%
 - Dermatita atopică: 0,7 % față de, respectiv, 0,8 %

Creatin fosfokinaza (CPK)

În studiile controlate privind poliartrita reumatoidă, pe o perioadă de până la 16 săptămâni, creșterile valorilor CPK au fost mai puțin frecvente. Creșteri semnificative ($> 5 \times$ LSN) au fost observate la 0,8 % dintre pacienții tratați cu Olumiant și 0,3 % dintre pacienții tratați cu placebo. O relație cu doza s-a observat la creșterile nivelului CPK $\geq 5 \times$ LSN din normalul raportat pentru 1,5 %, 0,8 % și 0,6 % dintre pacienți în săptămâna 16 cu doza de 4 mg, 2 mg și, respectiv grupurile placebo. În studiile clinice controlate privind dermatita atopică, pe o perioadă de până la 16 săptămâni, creșterile valorilor CPK au fost frecvențe și au apărut la 3,3 %, 2,5 % și 1,9 % dintre pacienții tratați cu Olumiant 4 mg, 2 mg și, respectiv, placebo. În toate indicațiile, cele mai multe cazuri au fost tranzitorii și nu au necesitat întreruperea tratamentului

În studiile clinice privind poliartrita reumatoidă și dermatita atopică nu s-au confirmat cazuri de rhabdmioliză. Valori crescute ale CPK au fost observate la 4 săptămâni și au rămas stabile de atunci la o valoare mai mare decât valoarea de referință, inclusiv în cadrul extinderii studiului pe termen lung.

Neutropenia

În studiile controlate privind poliartrita reumatoidă și dermatita atopică, până la 16 săptămâni, au fost observate scăderi ale numărului de neutrofile sub 1×10^9 celule/l la 0,2 % dintre pacienții tratați cu Olumiant și 0 % dintre pacienții tratați cu placebo. Nu s-a evidențiat o relație clară între scăderea numărului de neutrofile și apariția infecțiilor grave. Cu toate acestea, în studiile clinice, tratamentul a fost întrerupt ca răspuns la $ANC < 1 \times 10^9$ celule/l. Tiparul și incidența scăderilor numărului de neutrofile au rămas stabile la o valoare mai mică decât valoarea de referință, inclusiv în cadrul extinderii studiului pe termen lung.

Trombocitoza

În studiile controlate privind poliartrita reumatoidă, până la 16 săptămâni, creșteri ale numărului de trombocite peste 600×10^9 celule/l au apărut la 2,0 % dintre pacienții tratați cu Olumiant 4 mg și la 1,1 % dintre pacienții tratați cu placebo. În studiile controlate privind dermatita atopică, pe o perioadă de până la 16 săptămâni, creșteri ale numărului de trombocite peste 600×10^9 celule/l au apărut la 0,6 % dintre pacienții tratați cu Olumiant 4 mg și la 0 % dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Cazurile de trombocitoză înregistrate în studiile privind dermatita atopică au fost mai puțin frecvente și cu o incidență mai redusă decât cele observate la pacienții cu poliartrită reumatoidă.

Nu s-a evidențiat o relație clară între creșterea numărului de trombocite și reacțiile adverse de natură trombotică. Tiparul și incidența creșterii numărului de trombocite au rămas stabile de atunci la o valoare mai mare decât valoarea de referință, inclusiv în cadrul extinderii studiului pe termen lung.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Dozele unice de maxim 40 mg și dozele multiple de maxim 20 mg zilnic timp de 10 zile au fost administrate în studiile clinice fără toxicitate care să afecteze doza. Reacțiile adverse observate au fost comparabile cu cele observate la doze mai mici și nu au fost identificate toxicități specifice. Datele farmacocinetice pentru doza unică de 40 mg la voluntarii sănătoși au indicat faptul că peste 90 % din dozele administrate se așteaptă să fie eliminate în termen de 24 ore. În cazul unei supradoze, se recomandă ca pacientul să fie monitorizat din punctul de vedere al semnelor și simptomelor de reacții adverse. Pacienții care au dezvoltat reacții adverse ar trebui să beneficieze de tratament adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresori selectivi, codul ATC: L04AA37

Mecanism de acțiune

Baricitinibul este un inhibitor selectiv și reversibil al kinazei Janus (JAK)1 și JAK2. În probele de enzime izolate, baricitinib a inhibat activitățile JAK1, JAK2, tirozin-kinazei 2 și JAK3 cu valori IC_{50} de 5,9, 5,7, 53 și > 400 nM, respectiv.

Kinazele Janus (JAK) sunt enzime care transformă semnalele intracelulare din receptori celulari de suprafață pentru mai multe citokine și factori de creștere implicați în hematopoieză, inflamație și funcția imună. În calea semnalelor intracelulare, protein kinazele Janus fosforilează și activează transductorii de semnal și activatorii transcrierii (STAT), care activează expresia genelor din celulă. Baricitinibul modulează aceste căi de semnalizare prin inhibarea parțială a activității enzimatică JAK1 și JAK2, reducând astfel fosforilarea și activarea proteinelor STAT.

Efecte farmacodinamice

Inhibarea fosforilării STAT3 indusă de citokina IL-6

Administrarea baricitinibului a rezultat în inhibarea dependentă de doză a fosforilării STAT3 indusă de citokina IL-6 în sângele integral al subiecților sănătoși, cu inhibarea maximă observată la 2 ore după luarea dozei și revenirea aproape de valoarea de referință la 24 de ore.

Imunoglobulinele

Valorile serice medii IgG, IgM și IgA au scăzut la 12 săptămâni după începerea tratamentului cu Olumiant și au rămas stabile la o valoare mai mică decât valoarea de referință timp de cel puțin 104 săptămâni. În cazul celor mai mulți pacienți, modificări ale imunoglobulinelor s-au observat în intervalul normal de referință.

Limfocitele

Numărul mediu absolut al limfocitelor a crescut la 1 săptămână după începerea tratamentului cu Olumiant, a revenit la valoarea de referință până în săptămâna 24 și apoi a rămas stabil timp de cel puțin 104 săptămâni. În cazul celor mai mulți pacienți, modificări ale numărului de limfocite s-au observat în intervalul normal de referință.

Proteina C-reactivă

În cazul pacienților cu poliartrită reumatoidă, scăderi ale proteinei serice C-reactive (CRP) s-au observat chiar și la 1 săptămână după începerea tratamentului cu Olumiant și s-au menținut pe întreaga perioadă de administrare a dozei.

Creatinina

La pacienții cu poliartrită reumatoidă, baricitinib a indus o creștere medie a nivelurilor de creatinină serică la 3,8 μmol/l după două săptămâni de tratament, în comparație cu placebo, aceste niveluri rămânând apoi stabile până la maxim 104 săptămâni de tratament. Acest fapt se poate datora inhibării secreției creatininei determinate de baricitinib în tubii renali. În consecință, estimările ratei de filtrare glomerulară bazate pe creatinina serică pot fi ușor reduse, fără pierderea reală a funcției renale sau apariția unor evenimente adverse renale. Observații similare au fost făcute în cazul dermatitei atopice. La pacienții cu dermatită atopică, baricitinib a fost asociat cu o scădere a valorilor cistatinei C (utilizată, de asemenea, pentru estimarea ratei de filtrare glomerulară) de 0,1 mg/l în săptămâna 4, fără a se mai observa alte scăderi până în săptămâna 16.

Studii in vitro pe modele de piele

Într-un studiu *in vitro* pe model de piele umană tratat cu citokine proinflamatorii (mai exact, IL-4, IL-13, IL-31), baricitinib a redus nivelul de expresie al keratinocitelor pSTAT3 la nivel epidermic și a crescut nivelul de expresie al filagrinei, o proteină constitutivă a barierei epidermului cu rol în patogeneza dermatitei atopice.

Studii cu vaccinuri

Influența baricitinib asupra răspunsului umoral la vaccinuri inactivate a fost evaluată la 106 pacienți cu poliartrită reumatoidă aflați în tratament cronic cu baricitinib 2 sau 4 mg, care au primit vaccin inactivat pneumococic sau antitetanus. Majoritatea pacienților (n = 94) au fost tratați concomitent cu metotrexat. La nivelul populației totale, vaccinarea pneumococică a condus la răspuns imun IgG satisfăcător la 68% (ÎI 95%: 58,4%, 76,2%) dintre pacienți. La vaccinarea antitetanus, s-a obținut un răspuns imun IgG satisfăcător la 43,1 % (ÎI 95 %: 34,%, 52,8 %) dintre pacienți.

Eficacitatea clinică

Poliartrita reumatoidă

Eficacitatea și siguranța administrării o dată pe zi a medicamentului Olumiant a fost evaluată în 4 studii multicentrice, randomizate, dublu-orb, de fază III, realizate pe pacienți diagnosticați cu poliartrită reumatoidă activă de nivel moderat până la sever, în conformitate cu criteriile ACR/EULAR 2010 (vezi Tabelul 3). Pacienții cu vârsta peste 18 ani au fost eligibili pentru participarea la studii. Prezența a minim 6 articulații sensibile și a 6 articulații inflamate a fost necesară ca referință. Toți pacienții care au încheiat aceste studii au fost eligibili să se înscrie într-o extensie a studiului cu continuarea tratamentului până la 4 ani.

Studiul RA-BEGIN efectuat la pacienți netratați anterior cu MTX este încurajator pentru populația țintă a pacienților cu răspuns inadecvat la sau intoleranță la alte DMARD (pct. 4.1).

Tabelul 3. Rezumatul studiilor clinice

Denumirea studiului (Durata)	Populație (Număr)	Brațe de tratament	Rezumatul rezultatelor cheie
RA-BEGIN (52 săptămâni)	Netratați anterior cu MTX ¹ (584)	<ul style="list-style-type: none">• Olumiant 4 mg QD• Olumiant 4 mg QD + MTX• MTX	<ul style="list-style-type: none">• Parametrul principal: ACR20 în săptămâna 24• Funcția fizică (HAQ-DI)• Progresie radiografică (mTSS)• Activitate scăzută a bolii și remisie (SDAI)
RA-BEAM (52 săptămâni)	MTX-IR ² (1305)	<ul style="list-style-type: none">• Olumiant 4 mg QD• Adalimumab 40 mg SC Q2W• Placebo <p>Toți pacienții cu administrare MTX</p>	<ul style="list-style-type: none">• Parametrul principal: ACR20 în săptămâna 12• Funcția fizică (HAQ-DI)• Progresie radiografică (mTSS)• Activitate scăzută a bolii și remisiune (SDAI)• Articulații rigide dimineața
RA-BUILD (24 săptămâni)	cDMARD-IR ³ (684)	<ul style="list-style-type: none">• Olumiant 4 mg QD• Olumiant 2 mg QD• Placebo <p>Cu administrare cDMARD* dacă starea era stabilă cu cDMARD la înscrierea în studiu</p>	<ul style="list-style-type: none">• Parametrul principal: ACR20 în săptămâna 12• Funcția fizică (HAQ-DI)• Activitate scăzută a bolii și remisiune (SDAI)• Progresie radiografică (mTSS)• Articulații rigide dimineața
RA-BEACON (24 săptămâni)	TNF-IR ⁴ (527)	<ul style="list-style-type: none">• Olumiant 4 mg QD• Olumiant 2 mg QD• Placebo <p>Cu administrare cDMARD*</p>	<ul style="list-style-type: none">• Parametrul principal: ACR20 în săptămâna 12• Funcția fizică (HAQ-DI)• Activitate scăzută a bolii și remisiune (SDAI)

Abrevieri: QD = o dată pe zi; Q2W = O dată la 2 săptămâni; SC = Subcutanat; ACR = American College of Rheumatology (Colegiul American de Reumatologie); SDAI = Indice Simplificat de Activitate a Bolii; HAQ-DI = Chestionar de evaluare a stării de sănătate – Indice de dizabilitate; mTSS = Scor Sharp Total modificat

¹ Pacienții cărora li s-a administrat mai puțin de 3 doze de Metotrexat (MTX); netratați anterior cu alte DMARD convenționale sau biologice

² Pacienții care au prezentat răspuns inadecvat la MTX (+/- alte cDMARD); naivi biologic

³ Pacienții care au prezentat răspuns inadecvat sau intoleranță la ≥ 1 cDMARD; naivi biologic

⁴ Pacienții care au prezentat răspuns inadecvat sau intoleranță la ≥ 1 bDMARD; inclusiv cel puțin un inhibitor TNF

⁵ Cele mai des întâlnite administrări concomitente de cDMARD au inclus MTX, hidroxiclorochina, leflunomida și sulfasalazina.

Răspuns clinic

În toate studiile, pacienții tratați cu Olumiant 4 mg odată pe zi au avut un răspuns ACR20, ACR50 și ACR70 statistic semnificativ mai ridicat la 12 săptămâni în comparație cu placebo, MTX sau adalimumab (vezi Tabelul 4). Timpul până la instalarea eficacității a fost scurt în toate rezultatele cu răspunsuri semnificativ mai mari observate chiar și la 1 săptămână. Rate de răspuns continuu și durabil au fost observate, cu răspunsurile ACR20/50/70 menținându-se timp de minim 2 ani, inclusiv în studiul extins pe termen lung.

Tratamentul cu Olumiant 4 mg, singur sau în combinație cu cDMARD, a rezultat în îmbunătățiri semnificative pentru toate componentele individuale ACR, inclusiv pentru numărul articulațiilor sensibile și inflamate, evaluările globale ale pacientului și medicului, HAQ-DI, evaluarea durerii și CRP, în comparație cu placebo sau monoterapia cu MTX. În RA-BEAM, tratamentul cu Olumiant a rezultat în îmbunătățirea semnificativă a evaluărilor globale ale pacientului și medicului, HAQ-DI, evaluării durerii și CRP în săptămânile 12, 24 și 52 în comparație cu adalimumab.

În studiile clinice placebo controlate în care nu se impunea MTX, 501 pacienți randomizați pe baricitinib 2 mg sau 4 mg au primit MTX ca și terapie de fond, iar 303 au primit DMARD convenționale altele decât MTX (aproximativ jumătate cu MTX și jumătate fără). Cel mai frecvent DMARD administrat concomitant la acești pacienți a fost MTX (79% dintr epacienți), hidroxiclorochină (19%), leflunomidă (11%), și sulfasalazină (9%). Nu au fost observate diferențe relevante privind eficacitatea și siguranța în subgrupurile definite de tipurile de DMARD coadministrare în combinație cu baricitinib.

Remisiunea și activitatea scăzută a bolii

O proporție semnificativ mai mare din punct de vedere statistic de pacienți tratați cu Olumiant 4 mg în comparație cu placebo sau MTX a ajuns la remisiune, în conformitate cu SDAI $\leq 3,3$ și CDAI $\leq 2,8$, în săptămânile 12 și 24 (Tabelul 4).

În toate cele 4 studii, un procent semnificativ mai mare al pacienților tratați cu Olumiant 4 mg în comparație cu placebo sau MTX a realizat o activitate scăzută a bolii sau remisiune (DAS28-ESR sau DAS28-hsCRP $\leq 3,2$ și DAS28-ESR sau DAS28-hsCRP $< 2,6$) în săptămânile 12 și 24.

Rate mai mari ale remisiunii în comparație cu placebo au fost observate chiar din săptămâna 4. Incluzând datele din extensia studiul pe termen lung, ratele de remisiune și activitate scăzută a bolii s-au menținut timp de minim 2 ani.

Tabelul 4: Răspuns, Remisiune și Funcție fizică

Studiul	RA-BEGIN Pacienți netratați anterior cu MTX			RA-BEAM Pacienți MTX-IR			RA-BUILD Pacienți cDMARD-IR			RA-BEACON Pacienți TNF-IR		
	MTX	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	PBO	OLU 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg
N	210	159	215	488	487	330	228	229	227	176	174	177
ACR20:												
Săptămâna 12	59 %	79 % ^{***}	77 % ^{***}	40 %	70 % ^{****†}	61 % ^{***}	39 %	66 % ^{***}	62 % ^{***}	27 %	49 % ^{***}	55 % ^{***}
Săptămâna 24	62 %	77 % ^{**}	78 % ^{***}	37 %	74 % ^{****†}	66 % ^{***}	42 %	61 % ^{***}	65 % ^{***}	27 %	45 % ^{***}	46 % ^{***}
Săptămâna 52	56 %	73 % ^{***}	73 % ^{***}		71 % ^{††}	62 %						
ACR50:												
Săptămâna 12	33 %	55 % ^{***}	60 % ^{***}	17 %	45 % ^{****†}	35 % ^{***}	13 %	33 % ^{***}	34 % ^{***}	8 %	20 % ^{**}	28 % ^{***}
Săptămâna 24	43 %	60 % ^{**}	63 % ^{***}	19 %	51 % ^{***}	45 % ^{***}	21 %	41 % ^{***}	44 % ^{***}	13 %	23 % [*]	29 % ^{***}
Săptămâna 52	38 %	57 % ^{***}	62 % ^{***}		56 % [†]	47 %						
ACR70:												
Săptămâna 12	16 %	31 % ^{***}	34 % ^{***}	5 %	19 % ^{****†}	13 % ^{***}	3 %	18 % ^{***}	18 % ^{***}	2 %	13 % ^{***}	11 % ^{**}
Săptămâna 24	21 %	42 % ^{***}	40 % ^{***}	8 %	30 % ^{****†}	22 % ^{***}	8 %	25 % ^{***}	24 % ^{***}	3 %	13 % ^{***}	17 % ^{***}
Săptămâna 52	25 %	42 % ^{***}	46 % ^{***}		37 %	31 %						
DAS28-hsCRP ≤ 3,2:												
Săptămâna 12	30 %	47 % ^{***}	56 % ^{***}	14 %	44 % ^{****†}	35 % ^{***}	17 %	36 % ^{***}	39 % ^{***}	9 %	24 % ^{***}	32 % ^{***}
Săptămâna 24	38 %	57 % ^{***}	60 % ^{***}	19 %	52 % ^{***}	48 % ^{***}	24 %	46 % ^{***}	52 % ^{***}	11 %	20 % [*]	33 % ^{***}
Săptămâna 52	38 %	57 % ^{***}	63 % ^{***}		56 % [†]	48 %						
DAS28-ESR ≤ 3,2:												
Săptămâna 12	15 %	21 %	34 % ^{***}	7 %	24 % ^{***}	21 % ^{***}	7 %	21 % ^{***}	22 % ^{***}	4 %	13 % ^{**}	12 % ^{**}
Săptămâna 24	23 %	36 % ^{**}	39 % ^{***}	10 %	32 % ^{***}	34 % ^{***}	10 %	29 % ^{***}	32 % ^{***}	7 %	11 %	17 % ^{**}
Săptămâna 52	27 %	36 %	45 % ^{***}		39 %	36 %						
SDAI ≤ 3,3:												
Săptămâna 12	6 %	14 % [*]	20 % ^{***}	2 %	8 % ^{***}	7 % ^{***}	1 %	9 % ^{***}	9 % ^{***}	2 %	2 %	5 %
Săptămâna 24	10 %	22 % ^{**}	23 % ^{***}	3 %	16 % ^{***}	14 % ^{***}	4 %	17 % ^{***}	15 % ^{***}	2 %	5 %	9 % ^{**}
Săptămâna 52	13 %	25 % ^{**}	30 % ^{***}		23 %	18 %						
CDAI ≤ 2,8:												
Săptămâna	7 %	14 % [*]	19 % ^{***}	2 %	8 % ^{***}	7 % ^{**}	2 %	10 % ^{***}	9 % ^{***}	2 %	3 %	6 %

12												
Săptămâna 24	11 %	21 %**	22 %**	4 %	16 %***	12 %***	4 %	15 %***	15 %***	3 %	5 %	9 %*
Săptămâna 52	16 %	25 %*	28 %**		22 %	18 %						
HAQ-DI Diferența minimă importantă clinic (scădere a scorului HAQ-DI la $\geq 0,30$):												
Săptămâna 12	60 %	81 %***	77 %***	46 %	68 %***	64 %***	44 %	60 %***	56 %**	35 %	48 %*	54 %***
Săptămâna 24	66 %	77 %*	74 %	37 %	67 %***†	60 %***	37 %	58 %***	55 %***	24 %	41 %***	44 %***
Săptămâna 52	53 %	65 %*	67 %**		61 %	55 %						

Notă: Procentele respondenților în fiecare punct din timp în baza celor randomizați inițial pentru tratament (N). Pacienții care au întrerupt tratamentul sau au beneficiat de terapie de salvare au fost considerați drept non-respondenți în continuare.

Abrevieri: ADA = adalimumab; MTX = metotrexat; OLU = Olumiant; PBO = Placebo

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ față de placebo (față de MTX pentru studiul RA-BEGIN)

† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ față de adalimumab

Răspunsul radiologic

Efectul medicamentului Olumiant asupra progresiei afectării structurale a articulației a fost evaluat radiologic în studiile RA-BEGIN, RA-BEAM și RA-BUILD, evaluarea bazându-se pe Scorul Sharp Total modificat (mTSS) și componentele sale, scorul de eroziune și scorul de îngustare a spațiului articular.

Tratamentul cu Olumiant 4 mg a rezultat în inhibarea statistic semnificativă a progresiei afectării structurale a articulației (Tabelul 5). Analizele scorurilor de eroziune și îngustare a spațiului articular au fost concordante cu scorurile generale. Procentul pacienților fără progresie radiologică (schimbare $mTSS \leq 0$) a fost semnificativ mai mare în cazul Olumiant 4 mg față de placebo în săptămânile 24 și 52.

Tabelul 5. Modificări radiologice

Studiul	RA-BEGIN Pacienți netratați anterior cu MTX			RA-BEAM Pacienți MTX-IR			RA-BUILD Pacienți cDMARD-IR		
	MTX	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	PBO ^a	OLU 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg
Scorul Sharp Total Modificat, modificare medie față de valoarea de referință:									
Săptămâna 24	0,61	0,39	0,29*	0,90	0,41***	0,33***	0,70	0,33*	0,15**
Săptămâna 52	1,02	0,80	0,40**	1,80	0,71***	0,60***			
Scorul de Eroziune, modificare medie față de valoarea de referință:									
Săptămâna 24	0,47	0,33	0,26*	0,61	0,29***	0,24***	0,47	0,30	0,11**
Săptămâna 52	0,81	0,55	0,34**	1,23	0,51***	0,42***			
Scorul Îngustării Spațiului Articular, modificare medie față de valoarea de referință:									
Săptămâna 24	0,14	0,06	0,03	0,29	0,12**	0,10**	0,23	0,03*	0,04*
Săptămâna 52	0,21	0,25	0,06	0,58	0,21***	0,19**			
Procentul pacienților fără progresie radiografică^b:									
Săptămâna 24	68 %	76 %	81 %**	70 %	81 %***	83 %***	74 %	72 %	80 %
Săptămâna 52	66 %	69 %	80 %**	70 %	79 %**	81 %**			

Abrevieri: ADA = adalimumab; MTX = metotrexate; OLU = Olumiant; PBO = Placebo

^a Datele placebo în săptămâna 52 au fost derivate utilizând extrapolarea liniară

^b Fără progresie definită ca schimbare mTSS ≤ 0 .

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ față de placebo (față MTX pentru studiul RA-BEGIN)

Răspunsul funcției fizice și rezultatele privind sănătatea

Tratamentul cu Olumiant 4 mg, singur sau în combinație cu cDMARD, a rezultat în îmbunătățirea semnificativă a funcției fizice prin comparație cu toate celelalte medicamente (placebo, MTX, adalimumab), în conformitate cu determinarea prin HAQ-DI, în săptămânile 12, 24 și 52. Procentul pacienților care au ajuns la o îmbunătățire clinică semnificativă ($HAQ-DI \geq 0,30$) a fost de asemenea mai mare în cazul Olumiant față de placebo sau MTX în săptămâna 12 (Tabelul 4). Îmbunătățiri au fost observate chiar din săptămâna 1 și, în studiile RA-BEGIN și RA-BEAM, acestea s-au menținut până la maxim 52 săptămâni.

Tratamentul cu Olumiant 4 mg, singur sau în combinație cu cDMARD, a rezultat în îmbunătățirea semnificativă a durerii prin comparație cu toate celelalte medicamente (placebo, MTX, adalimumab), conform cu determinarea prin scala vizuală analog 0-100, la 12 săptămâni. O reducere statistică semnificativă a durerii a fost observată chiar din săptămâna 1 și, în studiile RA-BEGIN și RA-BEAM, aceasta s-au menținut până la 52 săptămâni.

În studiile RA-BEAM și RA-BUILD, tratamentul cu Olumiant 4 mg a rezultat într-o îmbunătățire semnificativă a duratei medii și severității rigidității articulațiilor dimineața în comparație cu placebo sau adalimumab, în conformitate cu evaluarea realizată utilizând jurnalele electronice zilnice ale pacienților timp de 12 săptămâni.

În toate studiile, pacienții tratați cu Olumiant au raportat îmbunătățiri în calitatea vieții lor, determinate prin scorul componentei fizice din chestionarul scurt privind sănătatea - Short Form (36) Health Survey (SF-36) – și oboseală măsurată prin scorul Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F).

Olumiant 4 mg față de 2 mg

Diferențele de eficacitate dintre dozele de 4 mg și 2 mg au fost notabile în cazul populației bDMARD-IR (RA-BEACON), care a relevat îmbunătățiri statistice semnificative ale componentelor ACR pentru numărul articulațiilor inflamate, numărul inflamațiilor sensibile și ESR în cazul dozei de Olumiant 4 mg comparată cu placebo în săptămâna 24 dar nu și în cazul dozei de Olumiant 2 mg comparată cu placebo. În plus, în ambele studii RA-BEACON și RA-BUILD, instalarea eficacității s-a petrecut mai rapid și amplitudinea efectului a fost în general mai mare în cazul dozei de 4 mg față de doza de 2 mg.

În extinderea studiului pe termen lung, pacienții din studiile RA-BEAM, RA-BUILD și RA-BEACON pacienții care au ajuns la o activitate scăzută a bolii și remisiune susținută (CDAI \leq 10) după cel puțin 15 luni de tratament cu Olumiant 4 mg odată pe zi, au fost randomizați 1:1 în mod dubu-orb pentru a continua cu doza de 4 mg odată pe zi sau pentru a li se reduce doza la 2 mg odată pe zi. Cei mai mulți pacienți au menținut o activitate scăzută a bolii sau remisiune în baza sorului CDAI:

- În săptămâna 12: 234/251 (93 %) continuând cu 4 mg față de 207/251 (82 %) reducere la 2 mg ($p \leq 0,001$)
- În săptămâna 24: 163/191 (85 %) continuând cu 4 mg față de 144/189 (76 %) reducere la 2 mg ($p \leq 0,05$)
- În săptămâna 48: 57/73 (78 %) continuând cu 4 mg față de 51/86 (59 %) reducere la 2 mg ($p \leq 0,05$)

Cei mai mulți pacienți care nu au mai prezentat activitate scăzută a bolii sau remisiune după reducerea dozei au putut recăpăta controlul asupra bolii când au revenit la doza de 4 mg.

Dermatita atopică

Eficacitatea și siguranța Olumiant în monoterapie sau în asociere cu corticosteroizi topici (CST) au fost evaluate în 3 studii de fază III, randomizate, dublu-orb, placebo-controlate, cu durata de 16 săptămâni (BREEZE-AD1, -AD2 și -AD7). Studiile au inclus 1568 de pacienți cu forme moderate până la severe de dermatită atopică, definită prin scorul de evaluare globală a investigatorului (*Investigator's Global Assessment*, IGA) ≥ 3 , Indicele de severitate și extindere a eczemei (*Eczema Area and Severity Index*, EASI) ≥ 16 și afectare a ≥ 10 % din suprafața corporală (*body surface area*, BSA). Pacienții eligibili au avut vârsta peste 18 ani și răspuns inadecvat la tratamentul anterior sau intoleranță la terapia topică. Pacienților li s-a permis să primească tratament de salvare (care a inclus medicamente topice sau terapie sistemică), moment din care au fost considerați non-respondenți. La momentul inițial al studiului BREEZE-AD7, toți pacienții primeau concomitent și corticosteroizi topici și puteau utiliza și inhibitori de calcineurină topici. Toți pacienții care au finalizat aceste studii au fost eligibili pentru înrolarea într-un studiu de extensie pe termen lung (BREEZE AD-3) pentru a continua tratamentul timp de până la 2 ani.

Studiul de fază III, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo BREEZE-AD4, a evaluat eficacitatea baricitinib în asociere cu corticosteroizi topici pentru o perioadă de peste 52 de săptămâni la 463 de pacienți cu forme moderate până la severe de DA care au prezentat eșec sau intoleranță la tratamentul cu ciclosporină pe cale orală sau pentru care acest tratament era contraindicat.

Caracteristicile inițiale

În studiile de faza III, placebo controlate (BREEZE-AD1, -AD2, -AD7 și -AD4), 37 % dintre pacienți au fost de sex feminin, 64 % au fost de rasă caucaziană, 31 % de rasă asiatică și 0,6 % de rasă neagră. În aceste studii, 42 % până la 51% dintre pacienți au avut scor IGA 4 (dermatită atopică severă) și 54 % până la 79% dintre pacienți primiseră tratament sistemic anterior pentru dermatita atopică. Scorul EASI mediu inițial a fost cuprins între 29,6 și 33,5, scorul mediu săptămânal inițial pe scala NRS pentru prurit a fost între 6,5 și 7,1, indicele mediu inițial DLQI a fost între 13,6 și 14,9, scorul HADS mediu inițial pentru depresie a fost 5,0 și scorul HADS mediu inițial pentru anxietate a variat între 10,9 și 12,1.

Răspunsul clinic

Studiile cu administrare în monoterapie timp de 16 săptămâni (BREEZE-AD1 și BREEZE-AD2) și cu administrare în combinație cu CST

O proporție semnificativ mai mare de pacienți randomizați la baricitinib 4 mg a obținut răspuns IGA 0 sau 1 (obiectiv primar), răspuns EASI75 sau o ameliorare cu ≥ 4 puncte pe scala NRS pentru prurit comparativ cu cei randomizați la placebo, în săptămâna 16 (tabelul 6). Figura 1 arată modificarea medie procentuală față de momentul inițial a scorului EASI până la săptămâna 16.

O proporție semnificativ mai mare de pacienți randomizați la baricitinib 4 mg a obținut o ameliorare cu ≥ 4 puncte pe scala NRS pentru prurit, în comparație cu pacienții randomizați la placebo (în prima săptămână de tratament în studiile BREEZE AD1 și -AD2 și încă din a 2-a săptămână în studiul BREEZE AD7; $p < 0,002$).

Efectele tratamentului la nivelul subgrupurilor (greutate corporală, vârstă, sex, rasă, severitate a bolii și tratament anterior, inclusiv cu medicamente imunosupresoare) au fost similare celor de la nivelul populației generale a studiului.

Tabelul 6. Eficacitatea baricitinib în monoterapie în săptămâna 16 (FAS^a)

Studiu	Monoterapie						Asociere cu CST		
	BREEZE- AD1			BREEZE-AD2			BREEZE- AD7		
Grupul de tratament	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO + TCS	BARI 2 mg + TCS	BARI 4 mg + TCS
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
IGA 0 sau 1, % respondenți ^{b, c}	4,8	11,4**	16,8**	4,5	10,6**	13,8**	14,7	23,9	30,6**
EASI-75, % respondenți ^c	8,8	18,7**	24,8**	6,1	17,9**	21,1**	22,9	43,1*	47,7**
NRS pentru prurit (ameliorare cu ≥ 4 puncte), % respondenți ^{c, d}	7,2	12,0	21,5**	4,7	15,1**	18,7**	20,2	38,1*	44,0**

BARI = Baricitinib; PBO=placebo

*semnificativ statistic față de placebo fără ajustare pentru multiplicitate; **semnificativ statistic față de placebo cu ajustare pentru multiplicitate.

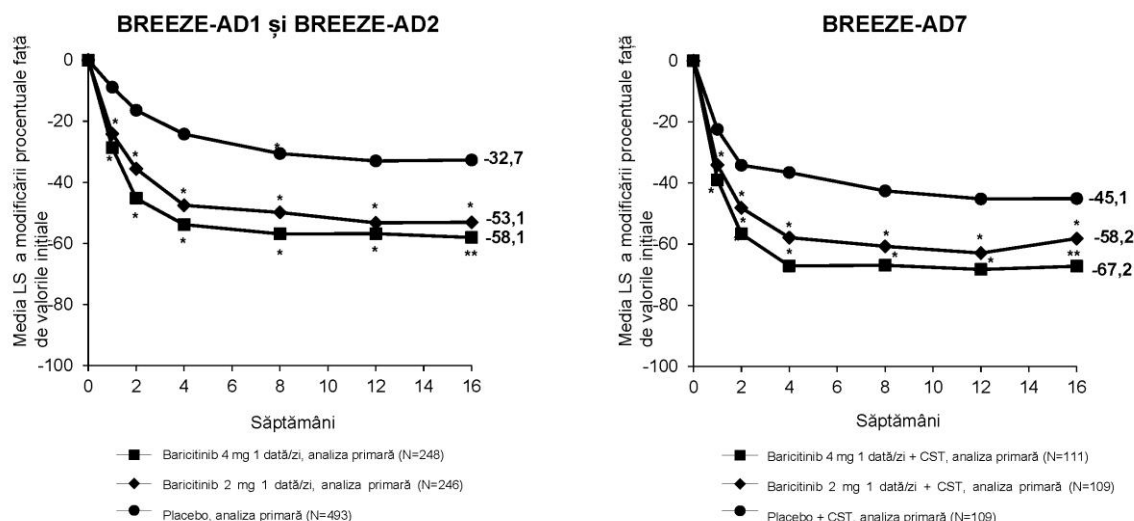
^a Setul complet pentru analiză (*full analysis set*, FAS) a inclus toți pacienții randomizați.

^b Respondenții au fost definiți ca pacienți cu IGA 0 sau 1 („curat” sau „aproape curat”) și o scădere cu ≥ 2 puncte pe scala IGA de la 0 la 4.

^c Imputarea non-respondenților: pacienții cărora li s-a administrat tratament de salvare sau cei cu date lipsă au fost considerați non-respondenți.

^d Rezultate prezentate din subsetul de pacienți eligibili pentru evaluare (pacienți cu scor NRS pentru prurit ≥ 4 la momentul inițial).

Figura 1: Modificarea procentuală medie a scorului EASI față de momentul inițial (FAS)^a



LS=metoda celor mai mici pătrate (*least squares*); * semnificativ statistic față de placebo fără ajustare pentru multiplicitate; **semnificativ statistic față de placebo cu ajustare pentru multiplicitate.

^a Setul complet pentru analiză (FAS) care a inclus toți pacienții randomizați. Datele colectate după administrarea terapiei de salvare sau după întreruperea permanentă a tratamentului de studiu au fost interpretate ca date lipsă. Mediile LS sunt preluate din analizele cu model mixt și măsurători repetate (*mixed model with repeated measures*, MMRM).

Mentținerea răspunsului

În scopul evaluării menținerii răspunsului, 1373 de subiecți tratați cu baricitinib timp de 16 săptămâni în studiile BREEZE-AD1 (N=541), BREEZE-AD2 (N=540) și BREEZE-AD7 (N=292) au fost eligibili pentru înrolarea în studiul de extensie pe termen lung BREEZE-AD3. Sunt disponibile date pentru o perioadă de până la 68 de săptămâni de tratament cumulativ pentru pacienții din studiile BREEZE-AD1 și BREEZE-AD2, și pentru o perioadă de până la 32 de săptămâni de tratament cumulativ pentru pacienții din studiul BREEZE-AD7. A fost observat un răspuns continuu și durabil la pacienții cu cel puțin un răspuns (IGA 0, 1 sau 2) după inițierea tratamentului cu baricitinib.

Calitatea vieții/Rezultatele raportate de pacienți în dermatita atopică

În ambele studii privind utilizarea în monoterapie (BREEZE-AD1 și BREEZE-AD2) și în studiul privind administrarea concomitent cu CST (BREEZE-AD7), tratamentul cu baricitinib în doză de 4 mg a îmbunătățit semnificativ rezultatele raportate de pacienți, inclusiv scorul de prurit NRS, impactul asupra somnului (ADSS), durerea cutanată (NRS pentru durere cutanată), calitatea vieții (DLQI) și simptomele de anxietate și depresie (HADS) la 16 săptămâni, comparativ cu placebo (vezi tabelul 7).

Tabelul 7. Calitatea vieții/rezultatele raportate de pacienți pentru baricitinib în monoterapie și baricitinib în asociere cu CST în săptămâna 16 (FAS)^a

Studiu	Monoterapie						Asociere cu CST		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Grup de tratament	PBO	BARI 2mg	BARI 4mg	PBO	BARI 2mg	BARI 4mg	PBO + CST	BARI 2 mg + CST	BARI 4 mg + CST
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
Îmbunătățirea cu ≥ 2 puncte a itemului 2 a scorului ADSS, %	12,8	11,4	32,7*	8,0	19,6	24,4*	30,6	61,5*	66,7*

respondenți ^{c,d}									
Modificarea scorului NRS pentru durere cutanată, valoare medie(ES) ^b	-0,84 (0,24)	-1,58 (0,29)	-1,93** (0,26)	-0,86 (0,26)	-2,61** (0,30)	-2,49** (0,28)	-2,06 (0,23)	-3,22 * (0,22)	-3,73* (0,23)
Modificarea scorului DLQI, valoare medie(ES) ^b	-2,46 (0,57)	-4,30* (0,68)	-6,76* (0,60)	-3,35 (0,62)	-7,44* (0,71)	-7,56* (0,66)	-5,58 (0,61)	-7,50* (0,58)	-8,89* (0,58)
Modificarea scorului HADS, valoare medie (ES) ^b	-1,22 (0,48)	-3,22* (0,58)	-3,56* (0,52)	-1,25 (0,57)	-2,82 (0,66)	-3,71* (0,62)	-3,18 (0,56)	-4,75* (0,54)	-5,12* (0,54)

BARI = Baricitinib; PBO= placebo

*semnificativ statistic față de placebo fără ajustare pentru multiplicitate; **semnificativ statistic față de placebo cu ajustare pentru multiplicitate.

^a Setul complet pentru analiză (FAS) a inclus toți pacienții randomizați.

^b Rezultatele prezentate reprezintă modificări LS medii față de valorile inițiale (ES). Datele colectate după administrarea terapiei de salvare sau după întreruperea permanentă a tratamentului de studiu au fost considerate indisponibile. Mediile LS sunt preluate din analizele cu model mixt și măsurători repetate (MMRM).

^c Itemul 2 al scalei ADSS: numărul mediu de treziri în timpul nopții din cauza pruritului.

^d Imputarea non-respondenților: pacienții cărora li s-a administrat tratament de salvare sau cei cu date lipsă au fost considerați non-respondenți. Rezultate din subsetul pacienților eligibili pentru evaluare (pacienți cu ADSS item 2 ≥ 2 la momentul inițial).

Răspunsul clinic la pacienții care au prezentat eșec sau intoleranță la tratamentul cu ciclosporină sau pentru care acest tratament este contraindicat (studiul BREEZE-AD4)

Au fost înrolați, în total, 463 de pacienți care prezentaseră eșec la tratamentul cu ciclosporină orală (n=173), aveau o intoleranță (n=75) sau o contraindicație (n=126) pentru acest tratament. Criteriul de evaluare principal a fost proporția pacienților care au obținut răspuns EASI-75 în săptămâna 16. Rezultatele pentru obiectivul principal și câteva dintre cele mai importante obiective secundare de evaluare la săptămâna 16 sunt sumarizate în tabelul 8.

Tabelul 8: Eficacitatea baricitinib în asociere cu CST^a la săptămâna 16 în studiul BREEZE-AD4 (FAS)^b

Studiu	BREEZE- AD4		
	PBO ^a	BARI 2 mg ^a	BARI 4 mg ^a
Grupul de tratament			
N	93	185	92
EASI-75, % respondenților ^c	17,2	27,6	31,5**
IGA 0 or 1, % respondenților ^{c,e}	9,7	15,1	21,7*
Îmbunătățirea scorului de prurit NRS (≥ 4 puncte), % respondenți ^{c,f}	8,2	22,9*	38,2**
Modificarea scorului DLQI mediu (ES) ^d	-4,95 (0,752)	-6,57 (0,494)	-7,95* (0,705)

BARI = Baricitinib; PBO= placebo

*semnificativ statistic față de placebo fără ajustare pentru multiplicitate; **semnificativ statistic față de placebo cu ajustare pentru multiplicitate.

^a Toți pacienții au primit tratament de fond constând în corticosteroizi topici și li s-a permis să utilizeze inhibitori de calcineurină topici.

^b Setul complet pentru analiză (FAS) include toți pacienții randomizați.

^c Imputarea non-respondenților: pacienții cărora li s-a administrat tratament de salvare sau cei cu date lipsă au fost considerați non-respondenți.

^d Datele colectate după administrarea terapiei de salvare sau după întreruperea permanentă a tratamentului de studiu au fost interpretate ca date lipsă. Mediile LS sunt preluate din analizele cu model mixt și măsurători repetate (*mixed model with repeated measures*, MMRM).

^e Respondenții au fost definiți ca pacienți cu IGA 0 sau 1 („piele curată” sau „piele aproape curată”) și o scădere cu ≥ 2 puncte pe scala IGA de la 0 la 4.

^f Rezultate din subsetul pacienților eligibili pentru evaluare (pacienți cu NRS pentru prurit ≥ 4 la momentul inițial).

Populația pediatrică

Agenția Europeană a Medicamentului a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Olumiant la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți cu artrită idiopatică cronică și dermatită atopică (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea orală a baricitinibului, s-a observat o creștere proporțională cu doza a expunerii sistemice pentru intervalul terapeutic de dozare. Farmacocinetica baricitinibului este liniară din punct de vedere al timpului.

Absorbția

După administrarea orală, baricitinibul este absorbit rapid cu t_{max} mediu de aproximativ 1 oră (între 0,5 – 3,0 h) și cu o biodisponibilitate absolută de aproximativ 79 % (CV = 3,94 %). Aportul de alimente a condus la o scădere de până la 14 %, o scădere a C_{max} de până la 18 % și o întârziere a t_{max} cu 0,5 ore. Administrarea împreună cu alimente nu a fost asociată cu un efect relevant clinic asupra expunerii.

Distribuția

Volumul mediu al distribuției în urma administrării prin infuzie intravenoasă a fost de 76 L, indicând distribuția baricitinib în țesuturi. Baricitinib este legat în proporție de aproximativ 50 % de proteinele plasmatic.

Metabolizare

Metabolizarea baricitinibi este mediată de CYP3A4, mai puțin de 10 % din doză fiind supusă biotransformării. Nu au existat metaboliți cuantificabili în plasmă. Într-un studiu de farmacologie clinică, baricitinib a fost excretat predominant ca și substanță activă nemodificată prin urină (69 %) și fecale (15 %) și doar 4 metaboliți oxidativi minori au fost identificați (3 în urină; 1 în fecale) constituind circa 5 % și respectiv 1 % din doză. *In vitro*, baricitinib este un substrat pentru CYP3A4, OAT3, Pgp, BCRP și MATE2-K, și poate fi inhibitor relevant clinic al transportatorilor OAT1 (vezi pct. 4.5). Baricitinib nu este un inhibitor al transportatorilor OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 și MATE2-K la concentrații relevante clinic.

Eliminarea

Eliminarea renală este mecanismul principal pentru clearance-ul baricitinibului prin filtrare glomerulară și secreția activă prin OAT3, Pgp, BCRP și MATE2-K. Într-un studiu de farmacologie clinică, aproximativ 75 % din doza administrată a fost eliminată în urină, în timp ce aproximativ 20 % din doză a fost eliminată în fecale.

Clearance-ul aparent mediu (CL/F) și timpul de înjumătățire la pacienții cu poliartrită reumatoidă a fost de 9,42 L/oră (CV = 34,3 %) și respectiv 12,5 ore (CV = 27,4 %). C_{max} și ASC în stare stabilă sunt de 1,4- și 2,0- ori mai mari la subiecții cu poliartrită reumatoidă față de subiecții sănătoși.

Clearance-ul aparent mediu (CL/F) și timpul de înjumătățire plasmatică la pacienții cu dermatită atopică a fost de 11,2 l/oră (CV = 33,0 %) și, respectiv, de 12,9 ore (CV = 36,0 %). Valorile C_{max} și ale ASC la starea de echilibru la subiecții cu dermatită atopică sunt de 0,8 ori mai mari decât cele observate la subiecții cu poliartrită reumatoidă.

Insuficiența renală

S-a constatat că funcția renală afectează semnificativ expunerea la baricitinib. Mărimile medii ale ASC la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată și la pacienții cu funcție renală normală sunt de 1,41 (90 % ÎI: 1,15-1,74) și respectiv de 2,22 (90 % ÎI: 1,81-2,73). Nivelurile medii ale C_{max} la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată și la pacienții cu funcție renală normală sunt de 1,16 (90 % ÎI: 0,92-1,45) și de respectiv 1,46 (90 % ÎI: 1,17-1,83). Vezi pct. 4.2 pentru recomandări privind dozele.

Insuficiența hepatică

Nu a existat un efect relevant clinic asupra farmacocineticii baricitinibului la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Utilizarea baricitinib nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Vârstnici

Vârsta de ≥ 65 ani sau ≥ 75 ani nu are efect asupra disponibilității baricitinib (C_{max} și ASC).

Populația pediatrică

Siguranța, eficacitatea și farmacocinetica baricitinibului nu au fost stabilite încă pentru populația pediatrică (vezi pct. 4.2).

Alți factori intrinseci

Greutatea corporală, sexul, rasa și etnia nu au avut un efect relevant clinic asupra farmacocineticii baricitinibului. Efectele medii ale factorilor intrinseci asupra parametrilor farmacocineticii (ASC și C_{max}) s-au încadrat în general în variabilitatea interindividuală a farmacocineticii baricitinibului. Astfel, nu este necesară ajustarea dozei în baza acestor factori legați de pacient.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au relevat vreun pericol special pentru om, în conformitate cu studiile convenționale asupra farmacologiei privind siguranța, genotoxicitatea și potențialul carcinogen.

Scăderi ale limfocitelor, eozinofilelor și bazofilelor, precum și epuizare limfoidă în organele/țesuturile sistemului imunitar au fost observate la șoarece, șobolan și câine. Infecțiile oportuniste legate de demodioză (mange) au fost observate în cazul câinilor la expuneri de circa 7 ori expunerea la om. Scăderi ale parametrilor celulelor snaguine roșii s-au observat la șoarece, șobolan și câine în cazul expunerilor de aproximativ 6 până la 36 ori expunerea la om. Degenerarea plăcii de creștere sternală s-

a observat la unii câini, cu o incidență scăzută, dar și la animalele de control, însă existând o relație doză-efect în ceea ce privește severitatea. În prezent, nu se cunoaște dacă aceste aspecte sunt relevante clinic.

În studiile privind toxicologia aparatului de reproducere la șobolan și iepure, s-a observat că baricitinib a redus dezvoltarea/greutatea fătului și a determinat apariția malformațiilor scheletale (la expuneri de aproximativ 10 și 39 ori expunerea la om). Nu s-au observat efecte adverse asupra fătului la expuneri de 2 ori expunerea la om, în baza ASC.

În studiile de fertilitate combinate la masculi/femele de șobolan, baricitinib a scăzut performanța generală de împerechere (indici de fertilitate și concepere scăzuți). La femelele de șobolan s-au observat numere scăzute de corpora lutea și de zone de implantare, creșteri ale pierderilor pre-implantare și sau efecte adverse asupra supraviețuirii intrauterine a embrionilor. Dat fiind că nu au existat efecte asupra spermatogenezei (în conformitate cu histopatologia) sau puncte terminale la ejaculare/spermă în cazul masculilor de șobolan, performanța generală de împerechere scăzută a fost cel mai probabil rezultatul efectelor înregistrate asupra femelelor.

Baricitinib a fost detectat în laptele șobolanilor care alăptau. În studiul de dezvoltare post și pre-natală, greutatea scăzută la pui și scăderea ratei de supraviețuire post-natală s-au observat în cazul expunerilor de 4 și 21 ori expunerea la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Miezul comprimatelor

- celuloză microcristalină
- croscarmeloza de sodiu
- stearat de magneziu
- manitol

Pelicula filmată

- oxid roșu de fier (E172)
- lecitină (soia) (E322)
- macrogol
- polivinil alcool
- talc
- dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 14, 28, 35, 56, 84 sau 98 comprimate filmate ambalate în blistere din clorură de polivinil/polietilenă/policlorotrifluoroetilenă - aluminiu.

Cutie cu 28 x 1 sau 84 x 1 comprimate filmate ambalate în bilstere cu doze unitare, perforate, din clorură de polivinil/aluminiu/ poliamidă - aluminiu.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Acest medicament nu necesită condiții speciale de eliminare a reziduurilor.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Olumiant 2 mg comprimate filmate

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 comprimate filmate

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 13 Februarie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate cu privire la acest produs sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea Olumiant în fiecare Stat Membru, DAPP trebuie să agreeze conținutul și formatul materialelor educaționale, inclusiv comunicările media, modalitățile de distribuire și orice alte aspecte legate de program, cu Autoritatea Competentă Națională.

Obiectivele principale ale programului sunt informarea medicilor prescriptori cu privire la riscurile asociate utilizării medicamentului și evidențierea măsurilor specifice de minimizare a riscului ce trebuie urmate înaintea prescrierii și pe durata tratamentului cu Olumiant.

DAPP se va asigura că în fiecare Stat Membru în care Olumiant este comercializat, toți profesioniștii din domeniul sănătății care ar putea prescrie Olumiant primesc materialul educațional dedicat medicului, care ar trebui să conțină:

- Rezumatul Caracteristicilor Produsului
- Prospectul, inclusiv Cardul Pacientului
- Ghidul medicului privind consilierea pacientului
- Exemplare adiționale din Cardul Pacientului

Ghidul profesioniștilor din domeniul sănătății va conține următoarele elemente cheie:

- Olumiant crește potențialul risc de infecții. Pacientul trebuie instruit să se adreseze imediat medicului dacă apar semne sau simptome care sugerează instalarea unei infecții.
- Administrarea Olumiant trebuie întreruptă până la rezolvarea evenimentului în cazul apariției herpes zoster sau a oricărei alte infecții, care nu răspunde la tratamentul standard. Pacienții nu trebuie vaccinați folosind vaccinuri vii sau atenuate cu puțin timp înainte sau pe perioada tratamentului cu Olumiant.
- Medicii prescriptori trebuie să examineze pacienții privind prezența hepatitei virale înaintea inițierii tratamentului cu Olumiant. Trebuie exclusă de asemenea posibilitatea prezenței tuberculozei active.
- Administrarea Olumiant este asociată cu hiperlipemia; medicii prescriptori trebuie să monitorizeze parametri lipidici ai pacienților și să trateze hiperlipemia, dacă este detectată.
- Au fost raportate evenimente de tromboză venoasă profundă (TVP) și embolie pulmonară (EP) la pacienții cărora li s-a administrat Olumiant. Olumiant trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu factori de risc pentru apariția TVP/PE. Pacienții trebuie instruiți să solicite imediat asistență medicală dacă apar semne sau simptome de TVP/PE.
- Olumiant este contraindicat în sarcină deoarece datele pre-clinice demonstrează reducerea greutateii fetale și prezența malformațiilor. Medicii trebuie să sfătuiască femeile cu potențial de a rămâne gravide să utilizeze metode contraceptive pe durata tratamentului și o săptămână după încheierea tratamentului. Dacă iau în considerare planificarea unei sarcini, tratamentul cu Olumiant trebuie întrerupt.
- Scopul și modul de utilizare a Cardului de Avertizare al Pacientului

Cardul de Avertizare al Pacientului trebuie să conțină următoarele mesaje cheie:

- Tratamentul cu Olumiant poate crește riscul apariției infecțiilor, și reactivarea infecțiilor virale.
- Semnele și simptomele infecțiilor includ simptome generale, și semne și simptome specifice pentru TBC și Herpes zoster; și un avertisment pentru pacienți să se adreseze imediat medicului dacă resimte semne și simptome care sugerează prezența infecției.
- Olumiant nu se administrează pe durata sarcinii și femeile ar trebui să se adreseze medicului dacă rămân (sau vor să rămână) gravide.
- Necesitatea verificării nivelului colesterolului pe durata tratamentului
- Olumiant poate determina formarea unui cheag de sânge la nivelul piciorului, care poate migra către plămâni; cardul trebuie să includă o descriere a semnelor și simptomelor, precum și o atenționare adresată pacienților de a solicita imediat asistență medicală dacă manifestă semne sau simptome ce sugerează prezența unui cheag de sânge.
- Datele de contact ale medicului prescriptor
- Faptul că acest Card trebuie să fie păstrat mereu asupra sa de către pacient și trebuie prezentat și altor profesioniști din domeniul sănătății implicați în tratamentul lor.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTII PENTRU COMPRIMATE FILMATE DE 2 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Olumiant comprimate filmate 2 mg
baricitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Fiecare comprimat conține baricitinib 2 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
35 comprimate filmate
56 comprimate filmate
84 comprimate filmate
98 comprimate filmate
28 x 1 comprimate filmate
84 x 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CĂILE DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

Codul QR va fi inclus+ www.olumiant.eu

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE DEPOZITARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZU L

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1170/001	(14 film-coated tablets)
EU/1/16/1170/002	(28 film-coated tablets)
EU/1/16/1170/003	(28 x 1 film-coated tablets)
EU/1/16/1170/004	(35 film-coated tablets)
EU/1/16/1170/005	(56 film-coated tablets)
EU/1/16/1170/006	(84 film-coated tablets)
EU/1/16/1170/007	(84 x 1 film-coated tablets)
EU/1/16/1170/008	(98 film-coated tablets)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Olumiant 2 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional cu identificatorul unic inclus.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

**BLISTERE NEPERFORATE CU DATE CALENDARISTICE PENTRU COMPRIMATE
FILMATE DE 2 MG**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Olumiant comprimate 2 mg
baricitinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lilly

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu.
Ma.
Mi.
Jo.
Vi.
Sâ.
Du.

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

**BLISTERE PERFORATE CU DOZE UNITARE PENTRU COMPRIMATE FILMATE DE 2
MG**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Olumiant comprimate 2 mg
baricitinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lilly

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTII PENTRU COMPRIMATE FILMATE DE 4 MG

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Olumiant comprimate filmate 4 mg
baricitinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Fiecare comprimat conține baricitinib 4 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
28 comprimate filmate
35 comprimate filmate
56 comprimate filmate
84 comprimate filmate
98 comprimate filmate
28 x 1 comprimate filmate
84 x 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CĂILE DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.

Codul QR va fi inclus+ www.olumiant.eu

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE DEPOZITARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZU L****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1170/009	(14 film-coated tablets)
EU/1/16/1170/010	(28 film-coated tablets)
EU/1/16/1170/011	(28 x 1 film-coated tablets)
EU/1/16/1170/012	(35 film-coated tablets)
EU/1/16/1170/013	(56 film-coated tablets)
EU/1/16/1170/014	(84 film-coated tablets)
EU/1/16/1170/015	(84 x 1 film-coated tablets)
EU/1/16/1170/016	(98 film-coated tablets)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Olumiant 4 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional cu identificatorul unic inclus.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

**BLISTERE NEPERFORATE CU DATE CALENDARISTICE PENTRU COMPRIMATE
FILMATE DE 4 MG**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Olumiant comprimate 4 mg
baricitinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lilly

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu.
Ma.
Mi.
Jo.
Vi.
Sâ.
Du.

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

**BLISTERE PERFORATE CU DOZE UNITARE PENTRU COMPRIMATE FILMATE DE 4
MG**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Olumiant comprimate 4 mg
baricitinib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lilly

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Olumiant 2 mg comprimate filmate **Olumiant 4 mg comprimate filmate** baricitinib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Olumiant și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Olumiant
3. Cum să luați Olumiant
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Olumiant
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Olumiant și pentru ce se utilizează

Olumiant conține substanța activă baricitinib. Acesta aparține unui grup de medicamente denumite inhibitori ai kinazei Janus, care ajută la reducerea inflamației.

Poliartrită reumatoidă

Olumiant este utilizat pentru tratamentul adulților care suferă de poliartrită reumatoidă moderată până la severă, o boală inflamatorie a articulațiilor, în condițiile în care terapia anterioară nu a avut un rezultat destul de bun sau nu a fost tolerată. Olumiant poate fi utilizat în monoterapie sau concomitent cu alte medicamente, cum ar fi metotrexatul.

Olumiant funcționează prin reducerea activității unei enzime din organism, denumite „kinaza Janus” care este implicată în inflamare. Prin reducerea activității acestei enzime, Olumiant ajută la reducerea durerii, rigidității și inflamării articulațiilor dumneavoastră, precum și la senzația de oboseală a acestora și are aport în încetinirea deteriorării oaselor și cartilagiilor din articulații. Aceste efecte vă pot ajuta să realizați activitățile cotidiene normale, îmbunătățind astfel calitatea vieții pacienților care suferă de poliartrită reumatoidă, din punctul de vedere al sănătății.

Dermatită atopică

Olumiant este utilizat pentru tratamentul adulților cu dermatită atopică moderată până la severă, denumită și eczemă atopică. Olumiant poate fi utilizat împreună cu medicamente pentru tratamentul eczemelor care se aplică pe piele sau poate fi utilizat singur.

Olumiant acționează prin reducerea activității unei enzime din organism, denumite „kinaza Janus” care este implicată în inflamație. Prin reducerea activității acestei enzime, Olumiant ajută la ameliorarea

afecțiunii cutanate de care suferiți și a senzației de mâncărime. În plus, Olumiant ajută la ameliorarea tulburărilor de somn (din cauza mâncărimei) și a calității generale a vieții. S-a demonstrat, de asemenea, că Olumiant ameliorează simptomele de durere de la nivelul pielii, precum și simptomele de anxietate și depresie asociate cu dermatita atopică.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Olumiant

Nu luați Olumiant:

- dacă sunteți alergic la baricitinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6);
- dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă.

Atenționări și precauții

Înainte să luați și pe durata tratamentului cu Olumiant, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- aveți o infecție sau suferiți des de infecții. Informați-vă medicul dacă experimentați simptome precum febră, leziuni, senzație de oboseală mai accentuată decât de obicei sau probleme stomatologice, dat fiind că acestea pot fi semne de infecție. Olumiant poate reduce capacitatea organismului dumneavoastră de a lupta împotriva infecțiilor și poate înrăutăți o infecție existentă sau crește riscul de apariție a unei infecții noi
- aveți sau ați suferit de tuberculoză. Este posibil să trebuiască să faceți analize pentru testarea tuberculozei înainte de a vi se prescrie Olumiant. Informați-vă medicul dacă experimentați simptome precum tusea persistentă, febra, transpirația în timpul nopții, pierderea greutatei în timpul tratamentului cu Olumiant deoarece acestea pot fi semne ale tuberculozei
- ați avut infecție cu virusul herpes (herpes zoster), pentru că este posibil ca Olumiant să faciliteze reparația acestuia. Informați-vă medicul dacă experimentați simptome precum erupții dureroase pe piele cu bășici în timpul tratamentului cu Olumiant dat fiind că acestea pot fi semne ale herpesului
- suferiți sau ați suferit de hepatita B sau C
- urmează să faceți o vaccinare. Nu sunt recomandate anumite inoculări active în timpul tratamentului cu Olumiant
- aveți cancer, pentru că medicul dumneavoastră trebuie să decidă dacă vi se poate administra Olumiant
- funcția ficatului dumneavoastră este deficitară
- ați avut în prealabil cheaguri de sânge la nivelul venelor de la membrele inferioare (tromboză venoasă profundă) sau plămâni (embolism pulmonar). Adresați-vă medicului dacă observați umflarea dureroasă a piciorului, dacă aveți durere în piept, sau dificultăți de respirație, deoarece acestea pot fi semne ale prezenței cheagurilor de sânge la nivelul venelor
- ați avut diverticulită (un tip de inflamație a intestinului gros) sau ulcere la stomac sau intestine (vezi pct. 4)

Dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse, trebuie să vă adresați urgent unui medic:

- senzație de apăsare în piept
- respirație șuierătoare
- amețelă severă sau stare de confuzie
- umflare a buzelor, limbii sau gâtului
- urticarie (mâncărime sau erupție pe piele)
- durere abdominală severă, mai ales însoțită de febră, greață și vărsături.

Este posibil să trebuiască să faceți analize hematologice înainte de a începe tratamentul cu Olumiant sau în timpul tratamentului pentru a verifica să nu aveți un număr mic de eritrocite (anemie), număr mic de leucocite (neutropenie sau limfopenie), nivel crescut de grăsimi în sânge (colesterol) sau nivel crescut al enzimelor ficatului, pentru a vă asigura că tratamentul cu Olumiant nu cauzează probleme.

Copii și adolescenți

Olumiant nu este recomandat administrării la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani deoarece nu sunt disponibile informații cu privire la utilizarea la această grupă de vârstă.

Olumiant împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În special, informați medicul sau farmacistul dumneavoastră înainte de a lua Olumiant dacă vă aflați în tratament cu:

- probenecid (pentru gută), dat fiind că acest medicament poate crește nivelul de Olumiant din sânge. Dacă vă aflați sub tratament cu probenecid, doza recomandată de Olumiant este de 2 mg o dată pe zi
- medicament antireumatic injectabil
- medicamente injectabile care afectează sistemul imunitar, inclusiv așa-numitele terapii biologice (anticorpi) țintite
- medicamente care sunt utilizate pentru controlul imunitar al organismului, cum ar fi azatioprina, tacrolimusul sau ciclosporina
- alte medicamente care aparțin grupului de inhibitori ai kinazei Janus, cum este ruxolitinibul
- medicamente care pot mări riscul de diverticulită, cum ar fi medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (utilizate de obicei pentru tratarea afecțiunilor dureroase și/sau inflamatorii ale mușchilor sau articulațiilor) și/sau opioide (utilizate pentru tratarea durerii severe) și/sau corticosteroizi (utilizați de obicei pentru tratarea afecțiunilor inflamatorii) (vezi pct. 4).

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Se recomandă să apelați la o metodă contraceptivă eficientă pentru a evita să rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Olumiant și timp de minim o săptămână după ultima doză de Olumiant. Trebuie să vă informați medicul dacă rămâneți gravidă, dat fiind că medicamentul Olumiant nu ar trebui luat în timpul sarcinii.

Nu este recomandată utilizarea Olumiant în timpul alăptării, deoarece nu se cunoaște dacă acest medicament pătrunde în laptele matern. Dumneavoastră împreună cu medicul dumneavoastră trebuie să decideți dacă veți continua alăptarea sau veți începe tratamentul cu Olumiant. Nu sunt recomandate ambele.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Olumiant nu are efecte asupra capacității de a conduce sau utiliza utilaje.

Olumiant conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Olumiant

Tratamentul trebuie prescris de un medic cu experiență în diagnosticarea și tratarea bolii dumneavoastră. Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Poliartrită reumatoidă

Doza recomandată este de 4 mg o dată pe zi. Medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză mai mică, de 2 mg o dată pe zi, mai ales dacă vârsta dumneavoastră este de peste 75 ani sau dacă prezentați un risc sporit de infecții. Dacă medicamentul are un efect bun, medicul dumneavoastră poate decide reducerea dozei.

În cazul în care funcția dumneavoastră renală este deficitară, doza de Olumiant recomandată este de 2 mg pe zi.

Dermatită atopică

Doza recomandată este de 4 mg o dată pe zi. Medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză mai mică, de 2 mg o dată pe zi, mai ales dacă vârsta dumneavoastră este de peste 75 ani sau dacă prezentați un risc sporit de infecții. Dacă medicamentul are un efect bun, medicul dumneavoastră poate decide reducerea dozei.

În cazul în care aveți o funcție renală deficitară, doza de Olumiant recomandată este de 2 mg o dată pe zi.

Olumiant este destinat administrării pe cale orală. Comprimatul trebuie înghițit cu multă apă. Puteți lua comprimatul înainte sau după masă. Pentru a vă ajuta să nu uitați să luați comprimatul de Olumiant, îl puteți lua la aceeași oră în fiecare zi.

Dacă luați mai mult Olumiant decât trebuie

Dacă luați mai mult Olumiant decât a fost prescris, contactați medicul. Este posibil să experimentați unele din reacțiile adverse descrise la pct. 4.

Dacă uitați să luați Olumiant

- Dacă săriți peste o doză, luați doza respectivă cât mai curând după ce vă reamintiți.
- Dacă uitați să vă luați doza o zi întreagă, săriți peste această doză și luați doza normală din ziua următoare.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Olumiant

Nu întrerupeți tratamentul cu Olumiant decât la indicația medicului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Infecțiile precum herpesul, care pot afecta până 1 din 10 persoane:

Informați-vă medicul sau solicitați asistență medicală imediat dacă experimentați următoarele simptome care pot fi semne ale herpesului (herpes zoster):

- erupții dureroase pe piele cu bășici și febră (acestea au fost înregistrate foarte rar la persoane cu dermatită atopică)

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta peste 1 din 10 persoane):

- infecții ale gâtului și nasului
- niveluri ridicate ale grăsimilor în sânge (colesterol) evidențiate de analizele de sânge

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- herpes (herpes simplex)
- infecții care cauzează tulburări la nivelul stomacului sau diaree (gastroenterită)
- infecții urinare
- pneumonie (mai puțin frecventă la persoane cu dermatită atopică)
- număr ridicat de trombocite (celule implicate în coagularea sangvină), evidențiate de analizele de sânge (reacție mai puțin frecventă la persoane cu dermatită atopică)
- dureri de cap

- tulburări la nivelul stomacului (greață; reacție mai puțin frecventă la persoane cu dermatită atopică)
- durere de stomac
- niveluri ridicate ale enzimelor ficatului, evidențiate de analizele de sânge (reacție mai puțin frecventă la persoane cu dermatită atopică)
- erupție trecătoare pe piele
- acnee (reacție mai puțin frecventă la persoane cu poliartrită reumatoidă)
- creșterea valorilor unei enzime denumite creatinkinază, evidențiată de analizele de sânge (reacție mai puțin frecventă la persoane cu poliartrită reumatoidă)

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- număr scăzut de leucocite (neutrofile), evidențiate de analizele de sânge
- niveluri ridicate de grăsimi în sânge (trigliceride), evidențiate de analizele de sânge
- creștere în greutate
- umflare a feței
- urticarie
- cheaguri de sânge în vasele de sânge de la nivelul plămânilor
- cheaguri de sânge în venele de la nivelul picioarelor sau pelvisului, afecțiune numită tromboză venoasă profundă
- diverticulită (inflamație dureroasă a săculeților de pe mucoasa intestinului)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V***. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Olumiant

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Olumiant

- Substanța **activă** este baricitinib. Fiecare comprimat conține baricitinib 2 sau 4 miligrame.
- **Celelalte** componente sunt: celuloză microcristalină, croscarmeloză de sodiu, stearat de magneziu, manitol, oxid roșu de fier (E172), lecitină (soia) (E322), macrogol, alcool polivinilic, talc și dioxid de titan (E171).

Cum arată Olumiant și conținutul ambalajului

Olumiant 2 mg comprimate filmate de culoare roz deschis, ovale, cu marcajul „Lilly” pe o parte și „2” pe cealaltă parte.

Olumiant 4 mg comprimate filmate de culoare roz mediu, rotunde, cu marcajul „Lilly” pe o parte și „4” pe cealaltă parte.

Comprimatele sunt rotunjite și cu scobituri laterale, astfel încât să vă fie mai ușor să le apucați.

Comprimatele Olumiant 2 mg și 4 mg sunt disponibile în cutii cu blistere, de 14, 28, 35, 56, 84 și 98 și blistere perforate cu doze unitare, cu date calendaristice, de 28 x 1 și 84 x 1. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ, Utrecht, Olanda.

Fabricant: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spania.

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

Belgia

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

Bulgaria

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

Republica Cehia

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

Danemarca

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

Germania

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

Eesti

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

Grecia

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

Spania

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

Franța

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

Croația

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

Irlanda

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

Lituania

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxemburg

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

Ungaria

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Olanda

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

Norge

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

Austria

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

Polonia

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

Portugalia

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

România

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

Slovenia

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

Islanda

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Cipru

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Letonia

Eli Lilly (Suisse) S.A. Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Republica Slovacă

Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Finlanda

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Suedia

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

Regatul Unit al Marii Britanii

Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Codul QR va fi inclus+ www.olumiant.eu

Vă rugăm să detașați această parte a prospectului și să o păstrați cu dumneavoastră.

<p>Informații destinate pacienților cu privire la OLUMIANT® (baricitinib) Acest document conține informații importante pe care ar trebui să le cunoașteți înainte și în timpul tratamentului cu Olumiant.</p> <p>Păstrați aceste informații la dumneavoastră și împărtășiți-le altor profesioniști din domeniul sănătății implicați în tratamentul sau asistența dumneavoastră medicală.</p> <p>Numele dumneavoastră:</p> <hr/> <p>Numele medicului (care a prescris Olumiant):</p> <hr/> <p>Numărul de telefon al medicului:</p> <hr/>	<p><u>Sarcina</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nu luați Olumiant dacă sunteți gravidă sau credeți că puteți fi gravidă. • Utilizați o metodă contraceptivă eficientă în timp ce luați Olumiant (și timp de 1 săptămână după ce încetați tratamentul) • Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă rămâneți gravidă (sau dacă doriți să rămâneți gravidă) <p><u>Infecții:</u> Olumiant ar putea agrava o infecție existentă sau ar putea crește șansele de a avea o nouă infecție sau ar putea crește șansele de reactivare virală. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă experimentați simptome de infecție, precum:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Febră, leziuni, stare de oboseală mai accentuată decât de obicei sau probleme stomatologice. • Tuse persistentă, transpirații pe timp de noapte și pierdere în greutate. Acestea pot fi simptome ale tuberculozei (boală infecțioasă a plămânilor). • Erupții dureroase pe piele cu bășici. Acestea pot fi semne ale infecției cu virusul herpes
--	---

zoster.

Grăsimi în sânge:

S-ar putea ca medicul dumneavoastră să verifice nivelul grăsimii din sânge, precum colesterolul, în timpul tratamentului cu Olumiant.

Cheaguri de sânge

Olumiant poate provoca o afecțiune ce constă în formarea de cheaguri de sânge la nivelul picioarelor, care pot migra către plămâni.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă manifestați oricare dintre simptomele următoare:

- Umflare sau durere la nivelul unui picior
- Senzație de căldură sau roșeață la nivelul unui picior
- Dificultăți de respirație brusc instalate
- Respirație accelerată
- Durere în piept

ANEXA IV

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR
AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru baricitinib, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

DAPP i-a fost solicitat să analizeze frecvența reacțiilor adverse și a reacțiilor adverse grave dependente de doză (≤ 2 mg/zi sau ≥ 4 mg/zi), raportate în studiile clinice cu baricitinib pe termen scurt (până la 16 săptămâni) și pe termen lung (peste 16 săptămâni) în poliartrita reumatoidă și în studiile clinice în diferite indicații. În setul de analiză extinsă 2mg versus 4 mg, Rata de Incidență Ajustată a Expunerii (EAIR) pentru orice eveniment hepatic (definit conform SMQ-Standardized MedDRA Query) a fost mai mare în grupul cu 4 mg (5,1) decât în cel de 2 mg (3,1). În baza "Friedman LS: Approach to the patient with abnormal liver biochemical and function tests. Uptodate.com (19 August 2020)" și ținând cont de datele transmise, PRAC a fost de părere că efectul baricitinib asupra nivelului de ALT și AST din sânge este dependent de doză și a recomandat actualizarea secțiunii 4.4 din RCP prin modificarea formulării referitoare la "Creșteri ale transaminazelor hepatice" pentru a semnaliza că acest efect este dependent de doză și actualizarea în consecință a secțiunii 4.8 din RCP, "Creșteri ale nivelului transaminazelor hepatice". PRAC a concluzionat că informațiile despre produs referitoare la baricitinib ar trebui modificate în consecință.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru baricitinib, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin baricitinib este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile despre produs.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.