

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Olumiant 2 mg potahované tablety
Olumiant 4 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Olumiant 2 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje baricitinibum 2 mg.

Olumiant 4 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje baricitinibum 4 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Olumiant 2 mg potahované tablety

Světle růžové podlouhlé tablety 9 x 7,5 mm s vyraženým nápisem „Lilly“ na jedné straně a „2“ na druhé straně.

Olumiant 4 mg potahované tablety

Sředitně růžové kulaté tablety 8,5 mm s vyraženým nápisem „Lilly“ na jedné straně a „4“ na druhé straně.

Tablety mají na obou stranách prohloubenou část.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida

Baricitinib je indikován k léčbě středně závažné až závažné aktivní revmatoidní artritidy u dospělých pacientů, kteří neodpovídali dostatečně na jedno nebo více chorobu modifikujících antirevmatik, nebo je netolerovali. Baricitinib může být použit v monoterapii nebo v kombinaci s methotrexátem (viz body 4.4, 4.5 a 5.1 pro dostupné údaje o různých kombinacích).

Atopická dermatitida

Baricitinib je indikován k léčbě středně závažné až závažné atopické dermatitidy u dospělých pacientů, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu.

Alopecie areata

Baricitinib je indikován k léčbě závažné formy alopecie areata u dospělých pacientů (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena lékaři se zkušenostmi v diagnostice a léčbě stavů, pro které je tento přípravek indikován.

Dávkování

Revmatoidní artritida

Doporučená dávka baricitinibu je 4 mg jednou denně. Dávka 2 mg jednou denně je vhodná pro pacienty ve věku ≥ 75 let a může být vhodná pro pacienty s chronickými nebo recidivujícími infekcemi v anamnéze. Dávku 2 mg jednou denně lze rovněž zvážit u pacientů, u kterých bylo dosaženo trvalé kontroly aktivity onemocnění při dávce 4 mg jednou denně a u kterých přichází v úvahu snižování dávky (viz bod 5.1).

Atopická dermatitida

Doporučená dávka baricitinibu je 4 mg jednou denně. Dávka 2 mg jednou denně je vhodná pro pacienty ve věku ≥ 75 let a může být vhodná pro pacienty s chronickými nebo recidivujícími infekcemi v anamnéze. Dávku 2 mg jednou denně lze rovněž zvážit u pacientů, u kterých bylo dosaženo trvalé kontroly aktivity onemocnění při dávce 4 mg jednou denně a u kterých přichází v úvahu snižování dávky (viz bod 5.1).

Baricitinib lze užívat s topickými kortikosteroidy nebo bez nich. Účinnost baricitinibu může být zvýšena současným podáváním topických kortikosteroidů (viz bod 5.1). Lze použít i topické inhibitory kalcineurinu, měly by však být vyhrazeny pouze pro citlivé oblasti, jako jsou obličej, krk a intertriginózní či genitální oblast.

U pacientů, u nichž se po 8 týdnech léčby neprokáže žádný léčebný přínos, je třeba zvážit ukončení léčby.

Alopecia areata

Doporučená dávka baricitinibu je 4 mg jednou denně. Dávka 2 mg jednou denně může být vhodná pro pacienty ve věku ≥ 75 let a pro pacienty s chronickými nebo recidivujícími infekcemi v anamnéze. Dávku 2 mg jednou denně lze rovněž zvážit u pacientů, u kterých bylo dosaženo trvalé kontroly aktivity onemocnění při dávce 4 mg jednou denně a u kterých přichází v úvahu snižování dávky (viz bod 5.1).

Jakmile je dosaženo stabilní odpovědi, doporučuje se pokračovat v léčbě alespoň několik měsíců, aby se zabránilo relapsu. Přínos a riziko léčby je třeba individuálně přehodnocovat v pravidelných intervalech.

U pacientů, u nichž se po 36 týdnech léčby neprokáže žádný léčebný přínos, je třeba zvážit ukončení léčby.

Zahájení léčby

Léčba nesmí být zahájena u pacientů s absolutním počtem lymfocytů (ALC) nižším než $0,5 \times 10^9/l$, s absolutním počtem neutrofilů (ANC) nižším než $1 \times 10^9/l$ a u pacientů s hodnotou hemoglobinu nižší než 8 g/dl. Léčbu lze zahájit, jakmile se tyto hodnoty zvýší nad uvedené limity (viz bod 4.4).

Souběžné podávání s inhibitory OAT3

U pacientů léčených inhibitory transportérů organických aniontů 3 (OAT3) se silným inhibičním potenciálem, jako je např. probenecid, je doporučená dávka 2 mg jednou denně (viz bod 4.5).

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

U pacientů s clearance kreatininu od 30 do 60 ml/min je doporučena dávka 2 mg jednou denně. Použití baricitinibu se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu <30 ml/min (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou nebo středně závažnou poruchou jater není nutná úprava dávky. Použití baricitinibu se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz bod 5.2).

Starší osoby

Klinické zkušenosti s pacienty ≥ 75 let jsou velmi omezené a u těchto pacientů je vhodná počáteční dávka 2 mg.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost baricitinibu u dětí a dospívajících ve věku od 0 do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Baricitinib se má užívat jednou denně s jídlem nebo bez jídla a může se užívat v kteroukoli denní dobu.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těhotenství (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Infekce

Podávání baricitinibu je v porovnání s placebem spojeno s vyšším výskytem infekcí, jako jsou např. infekce horních cest dýchacích (viz bod 4.8). V klinických studiích s revmatoidní artritidou vedla kombinace s methotrexátem v porovnání s baricitinibem v monoterapii ke zvýšené frekvenci infekcí.

U pacientů s aktivními, chronickými nebo recidivujícími infekcemi je nutno před zahájením léčby baricitinibem pečlivě zvážit její rizika a přínosy (viz bod 4.2). Dojde-li k vývoji infekce, musí být pacient pečlivě sledován, a pokud pacient neodpovídá na standardní léčbu, je třeba léčbu baricitinibem dočasně přerušit. Léčba baricitinibem nesmí být znovu zahájena před odezněním infekce.

Tuberkulóza

Před zahájením léčby baricitinibem musí být u pacienta provedeno screeningové vyšetření na tuberkulózu (tbc). Baricitinib nesmí být podáván pacientům s aktivní tbc. U pacientů s dříve neléčenou latentní tbc je nutno před zahájením podávání baricitinibu zvážit protituberkulózní léčbu.

Hematologické odchylky

V klinických hodnoceních byl hlášen absolutní počet neutrofilů (ANC) $< 1 \times 10^9/l$, absolutní počet lymfocytů (ALC) $< 0,5 \times 10^9/l$ a hladina hemoglobinu < 8 g/dl.

U pacientů s hodnotami ANC $<1 \times 10^9/l$, ALC $<0,5 \times 10^9/l$ nebo hemoglobinu $<8 \text{ g/dl}$ zjištěnými při běžné kontrole pacienta by léčba neměla být zahájena, nebo by měla být dočasně přerušena (viz bod 4.2).

U starších pacientů s revmatoidní artritidou je zvýšené riziko lymfocytózy. Byly hlášeny vzácné případy lymfoproliferativních poruch.

Reaktivace virů

V klinických studiích byly hlášeny případy reaktivace virů včetně herpetických virů (např. viru herpes zoster, herpes simplex) (viz bod 4.8). V klinických studiích s revmatoidní artritidou byl herpes zoster hlášen častěji u pacientů ve věku ≥ 65 let, kteří byli předtím léčeni jak biologickými, tak konvenčními chorobu modifikujícími antirevmatiky (DMARD). Pokud se u pacienta vyvine herpes zoster, má být léčba baricitinibem dočasně přerušena, až do odeznění epizody.

Před zahájením léčby baricitinibem je třeba provést screening virové hepatitidy v souladu s klinickými metodickými pokyny. Pacienti s prokázanou infekcí aktivní hepatitidou B nebo C byli z klinických hodnocení vyloučeni. Pacienti pozitivní na protilátky proti hepatitidě C, ale negativní na RNA viru hepatitidy C se mohli studie zúčastnit. Pacienti s protilátkami proti povrchovému antigenu hepatitidy B a s protilátkami proti core antigenu hepatitidy B, ale bez povrchového antigenu hepatitidy B, se rovněž mohli studie zúčastnit; tito pacienti by měli být monitorováni na expresi DNA viru hepatitidy B (HBV). Je-li zjištěna DNA HBV, má být konzultován hepatolog, zda je odůvodněné přerušeni léčby.

Očkování

U pacientů léčených baricitinibem nejsou dostupné žádné údaje o odpovědi na očkování živými vakcínami. Použití živých, atenuovaných vakcín během léčby baricitinibem či bezprostředně před ní se nedoporučuje. Doporučuje se, aby v souladu se současnými doporučeními pro imunizaci, byly před začátkem léčby baricitinibem, všem pacientům poskytnuty aktuální informace o všech očkováních.

Lipidy

U pacientů léčených baricitinibem bylo v porovnání s placebem hlášeno zvýšení parametrů krevních lipidů závislé na dávce (viz bod 4.8). Zvýšené hodnoty LDL (lipoproteinu s nízkou hustotou) cholesterolu poklesly po léčbě statiny na hodnoty před léčbou. Lipidové parametry mají být hodnoceny přibližně za 12 týdnů po zahájení léčby baricitinibem a poté mají být pacienti léčeni v souladu s mezinárodními klinickými metodickými pokyny pro hyperlipidemii.

Zvýšení jaterních aminotransferáz

U pacientů léčených baricitinibem bylo hlášeno na dávce závislé zvýšení aktivity alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) v krvi (viz bod 4.8).

V klinických hodnoceních byla hlášena zvýšení ALT a AST na ≥ 5 násobek a ≥ 10 násobek horní meze normálu (ULN). V klinických studiích s revmatoidní artritidou byla u dosud neléčených pacientů u kombinace s methotrexátem pozorována v porovnání s monoterapií baricitinibem zvýšená frekvence zvýšení jaterních aminotransferáz (viz bod 4.8).

Pokud je při běžné péči o pacienta pozorováno zvýšení ALT nebo AST a je podezření na lékově navozenou poruchu jater, má být léčba dočasně přerušena až do doby, kdy bude tato diagnóza vyloučena.

Maligní onemocnění

Riziko maligních onemocnění včetně rizika lymfomu je u pacientů s revmatoidní artritidou zvýšené. Imunomodulační léčivé přípravky mohou riziko maligních onemocnění včetně rizika lymfomu zvyšovat. Klinické údaje nejsou pro posouzení potenciálního výskytu maligních onemocnění po expozici baricitinibu dostatečné. Probíhají dlouhodobá hodnocení bezpečnosti.

Žilní tromboembolie

U pacientů, kteří dostávali baricitinib byly hlášeny případy hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) (viz bod 4.8). Baricitinib má být používán s opatrností u pacientů, kteří mají rizikové faktory pro DVT/PE, jako jsou vyšší věk, obezita, anamnéza DVT/PE nebo u pacientů, u kterých je plánován chirurgický výkon a imobilizace. Pokud se vyskytnou klinické projevy DVT/PE, je třeba léčbu baricitinibem ukončit a co nejdříve zhodnotit zdravotní stav pacienta a nasadit odpovídající léčbu.

Laboratorní monitorování

Tabulka 1. Laboratorní stanovení a pokyny k monitorování

Laboratorní stanovení	Činnost	Pokyny k monitorování
Lipidové parametry	Pacienti mají být léčeni v souladu s mezinárodními klinickými metodickými pokyny pro hyperlipidemii	Za 12 týdnů po zahájení léčby a poté v souladu s mezinárodními klinickými metodickými pokyny pro hyperlipidemii
Absolutní počet neutrofilů (ANC)	Léčba má být přerušena, pokud je $ANC < 1 \times 10^9/l$ a může být znovu zahájena, když se ANC vrátí na vyšší než tuto hodnotu	Před zahájením léčby a po něm, v souladu s rutinním sledováním pacienta
Absolutní počet lymfocytů (ALC)	Léčba má být přerušena, pokud je $ALC < 0,5 \times 10^9/l$ a může být znovu zahájena, když se ALC vrátí na vyšší než tuto hodnotu	
Hemoglobin (Hb)	Léčba má být přerušena, pokud je $Hb < 8 \text{ g/dl}$ a může být znovu zahájena, když se Hb vrátí na vyšší než tuto hodnotu	
Jaterní transaminázy	Léčba má být dočasně přerušena, pokud je podezření na lékově navozenou poruchu jater	

Imunosupresivní léčivé přípravky

Kombinace s biologickými DMARD, biologickými imunomodulátory nebo jinými inhibitory Janusovy kinázy (JAK) se nedoporučuje, protože nelze vyloučit riziko aditivní imunosuprese.

U revmatoidní artritidy jsou údaje o použití baricitinibu se silnými imunosupresivy (např. azathioprinem, takrolimem, cyklosporinem) omezené a při použití takových kombinací je nutná opatrnost (viz bod 4.5).

U atopické dermatitidy a u alopecia areata nebyla kombinace s cyklosporinem nebo jinými silnými imunosupresivy studována a nedoporučuje se (viz bod 4.5).

Hypersenzitivita

Z postmarketingových zkušeností byly hlášeny případy hypersenzitivity spojené s podáváním baricitinibu. Pokud se vyskytne jakákoliv závažná alergická nebo anafylaktická reakce, musí být léčba okamžitě ukončena.

Divertikulitida

V rámci klinických studií a ze sledování po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy divertikulitidy a gastrointestinální perforace (viz bod 4.8). Baricitinib je třeba používat s opatrností u pacientů s divertikulární nemocí, zejména u pacientů, u nichž jsou dlouhodobě souběžně podávány léčivé přípravky spojené se zvýšeným rizikem divertikulitidy: nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky, kortikosteroidy a opioidy. Pacienti, u nichž se nově objeví abdominální symptomy, je třeba okamžitě vyšetřit, aby se divertikulitida nebo gastrointestinální perforace diagnostikovaly včas.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Imunosupresiva

Kombinace s biologickými DMARD, biologickými imunomodulátory nebo jinými JAK inhibitory nebyly zkoumány. U revmatoidní artritidy bylo použití baricitinibu se silnými imunosupresivy, jako např. azathioprin, takrolimus, cyklosporin, v klinických hodnoceních omezené a nelze vyloučit riziko aditivní imunosuprese. U atopické dermatitidy a u alopecia areata nebyla kombinace s cyklosporinem nebo jinými silnými imunosupresivy studována a nedoporučuje se (viz bod 4.4).

Možnost ovlivnění farmakokinetiky baricitinibu jinými léčivými přípravky

Transportéry

In vitro je baricitinib substrátem pro transportér organických aniontů (OAT) 3, P-glykoprotein (Pgp), protein rezistence rakoviny prsu (BCRP) a protein vícelékové a toxické extruze (MATE)2-K. V klinické farmakologické studii vedlo podávání probenecidu (inhibitoru OAT3 se silným inhibičním potenciálem) k přibližně 2násobnému zvýšení AUC_(0-∞) bez změny t_{max} či C_{max} baricitinibu. Proto je doporučená dávka u pacientů léčených inhibitory OAT3 se silným inhibičním potenciálem, jako je probenecid, 2 mg jednou denně (viz bod 4.2). S inhibitory OAT3 s nižším inhibičním potenciálem nebyla provedena žádná klinická farmakologická studie. Lékový prekurzor leflunomid se rychle přeměňuje na teriflunomid, který je slabý inhibitor OAT3, a proto může vést ke zvýšení expozice baricitinibem. Protože nebyly provedeny žádné studie, které by zkoumaly tyto interakce, je třeba opatrnosti v případě současného podávání leflunomidu nebo teriflunomidu s baricitinibem. Současné užívání inhibitorů OAT3 ibuprofenu a diklofenaku může vést ke zvýšené expozici baricitinibu, nicméně jejich potenciál inhibice OAT3 je ve srovnání s probenecidem nižší a neočekává se klinicky relevantní interakce. Současné podávání baricitinibu s cyklosporinem (inhibitorem Pgp/BCRP) nebo s methotrexátem (substrátem pro několik transportérů včetně OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 a MRP4) nevedlo k žádným klinicky významným účinkům na expozici baricitinibu.

Enzymy cytochromu P450

In vitro je baricitinib substrát enzymu cytochromu P450 (CYP)3A4, přestože je oxidací metabolizováno méně než 10 % dávky. V klinických farmakologických studiích nezpůsobilo současné podávání baricitinibu s ketokonazolem (silným inhibitorem CYP3A) žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku baricitinibu. Současné podávání baricitinibu s flukonazolem (středně silným

inhibitorem CYP3A/CYP2C19/CYP2C9) nebo s rifampicinem (silným induktorem CYP3A) nevedlo k žádným klinicky významným změnám expozice baricitinibu.

Přípravky modifikující žaludeční pH

Zvýšení žaludečního pH omeprazolem nemělo klinicky významný účinek na expozici baricitinibu.

Možnost ovlivnění farmakokinetiky jiných léčivých přípravků baricitinibem

Transportéry

In vitro baricitinib není inhibitor OAT1, OAT2, OAT3, transportéru organických kationtů (OCT) 2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 a MATE2-K při klinicky relevantních koncentracích.

Baricitinib může být klinicky relevantní inhibitor OCT1, nicméně v současnosti nejsou známy selektivní substráty OCT1, u kterých by bylo možné předpovědět klinicky významné interakce.

V klinických farmakologických studiích nebyly zjištěny žádné klinicky významné účinky na expozici, když byl baricitinib podáván souběžně s digoxinem (substrátem Pgp) či s methotrexátem (substrátem pro několik transportérů).

Enzymy cytochromu P450

V klinických farmakologických studiích nevedlo souběžné podávání baricitinibu se substráty CYP3A simvastatinem, ethinylestradiolem či levonorgestrellem k žádným klinicky významným změnám ve farmakokinetice těchto léčivých přípravků.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bylo prokázáno, že se signalizační dráha JAK/STAT účastní buněčné adheze a buněčné polarizace, které mohou ovlivnit časný vývoj zárodku. O použití baricitinibu u těhotných žen nejsou k dispozici dostatečné údaje. Ve studiích na zvířatech byla prokázána reprodukční toxicita (viz bod 5.3).

Baricitinib byl teratogenní u krys a králíků. Studie na zvířatech ukazují, že baricitinib může mít ve vyšších dávkách nežádoucí účinek na vývoj kostí *in utero*.

Baricitinib je kontraindikován v těhotenství (viz bod 4.3). Ženy ve fertilním věku musí během léčby a alespoň 1 týden po skončení léčby používat spolehlivou antikoncepci. Pokud pacientka během léčby baricitinibem otěhotní, musí být rodiče informováni o potenciálním riziku pro plod.

Kojení

Není známo, zda jsou baricitinib nebo jeho metabolity vylučovány do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat ukazují, že je baricitinib vylučován do mléka (viz bod 5.3).

Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit a baricitinib se nemá během kojení užívat. Při rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu baricitinibem, je nutno vzít v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu.

Fertilita

Studie na zvířatech naznačují, že léčba baricitinibem může v průběhu léčby snížit fertilitu žen, neměla však žádný účinek na mužskou spermatogenezi (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Baricitinib nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky baricitinibu jsou zvýšený LDL cholesterol (26,0 %), infekce horních cest dýchacích (16,9 %), bolest hlavy (5,2 %), herpes simplex (3,2 %) a infekce močových cest (2,9 %). U pacientů s revmatoidní artritidou se méně často vyskytla závažná pneumonie a závažný herpes zoster.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Odhad frekvence: Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$). Frekvence uvedené v tabulce 2 jsou založeny na integrovaných údajích z klinických hodnocení a z hlášení po uvedení přípravku na trh v indikacích revmatoidní artritidy, atopické dermatitidy a alopecie areata, není-li uvedeno jinak; pokud jsou ve frekvenci patrné rozdíly mezi indikacemi, jsou uvedeny v poznámkách pod tabulkou.

Tabulka 2. Nežádoucí účinky

Třída orgánového systému	Velmi časté	Časté	Méně časté
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích	Herpes zoster ^b Herpes simplex Gastroenteritida Infekce močových cest Pneumonie ^d Folikulitida ^g	
Poruchy krve a lymfatického systému		Trombocytóza >600 x 10 ⁹ /l ^{a,d}	Neutropenie <1 x 10 ⁹ /l ^a
Poruchy imunitního systému			Edém obličeje Kopřivka
Poruchy metabolismu a výživy	Hypercholesterolemie ^a		Hypertriglyceridemie ^a
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy	
Cévní poruchy			Hluboká žilní trombóza ^b
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Plicní embolie ^f
Gastrointestinální poruchy		Nauzea ^d Bolest břicha ^d	Divertikulitida
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení ALT ≥ 3 x ULN ^{a,d}	Zvýšení AST ≥ 3 x ULN ^{a,c}
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka Akné ^c	
Vyšetření		Zvýšení kreatinfosfokinázy > 5 x ULN ^{a,c}	Zvýšení hmotnosti

^a Zahrnuje změny zjištěné při laboratorním monitorování (viz text níže).

^b Frekvence herpes zoster a hluboké žilní trombózy je založena na klinických hodnoceních revmatoidní artritidy.

- ^c V klinických hodnoceních revmatoidní artritidy byla frekvence akné a zvýšené kreatinfosfokinázy > 5 x ULN méně častá.
- ^d V klinických hodnoceních atopické dermatitidy byla frekvence nauzey a ALT ≥ 3 x ULN méně častá. V klinických studiích u alopecia areata byla frekvence bolesti břicha méně častá. V klinických studiích atopické dermatitidy a alopecia areata byla frekvence pneumonie a trombocytózy > 600 x 10⁹ buněk/l méně častá.
- ^e V klinických studiích u alopecia areata byla frekvence AST ≥ 3 x ULN častá.
- ^f Frekvence plicní embolie je založena na klinických studiích revmatoidní artritidy a atopické dermatitidy.
- ^g Folikulitida byla pozorována v klinických studiích u alopecia areata. Obvykle byla lokalizována v oblasti růstu vlasů a souvisela s obnovením jejich růstu.

Popis vybraných nežádoucích reakcí

Gastrointestinální poruchy

V klinických studiích s revmatoidní artritidou byla u dosud neléčených pacientů frekvence nauzey během 52 týdnů vyšší u kombinované léčby methotrexátem a baricitinibem (9,3 %) v porovnání se samotným methotrexátem (6,2 %) nebo samotným baricitinibem (4,4 %). V integrovaných datech z klinických studií s revmatoidní artritidou, atopickou dermatitidou a s alopecia areata byla nauzea nejčastější během prvních 2 týdnů léčby.

Případy bolesti břicha byly obvykle mírné, přechodné, nebyly spojené s infekčními nebo zánětlivými gastrointestinálními poruchami a nevedly k přerušení léčby.

Infekce

V integrovaných datech z klinických studií s revmatoidní artritidou, atopickou dermatitidou a alopecia areata byla většina infekcí mírně až středně závažná. Ve studiích, které zahrnovaly obě dávky, byly infekce hlášeny u 31,0 %, 25,7 % a 26,7 % pacientů ve skupinách s 4 mg, 2 mg a placebem. V klinických studiích s revmatoidní artritidou vedla kombinace s methotrexátem ke zvýšené frekvenci infekcí ve srovnání s monoterapií baricitinibem. Četnost herpes zoster byla častá u revmatoidní artritidy, velmi vzácná u atopické dermatitidy a méně častá u alopecia areata. V klinických studiích atopické dermatitidy s baricitinibem bylo méně kožních infekcí vyžadujících antibiotickou léčbu než u placeba.

Výskyt závažných infekcí byl u baricitinibu podobný jako u placeba. Výskyt závažných infekcí zůstal stabilní během dlouhodobé expozice. Celková míra výskytu závažných infekcí v programu klinických studií byla 3,2 na 100 pacientů-roků u revmatoidní artritidy, 2,1 u atopické dermatitidy a 0,8 u alopecia areata. U pacientů s revmatoidní artritidou se méně často vyskytla závažná pneumonie a závažný herpes zoster.

Zvýšení jaterních aminotransferáz

V pokračovacích studiích po týdnu 16 bylo hlášeno na dávce závislé zvýšení aktivity ALT a AST v krvi. Zvýšení průměrných hodnot ALT/AST zůstalo v průběhu času stabilní. Ve většině případů bylo zvýšení jaterních aminotransferáz ≥ 3 x ULN asymptotické a přechodné.

U pacientů s revmatoidní artritidou vedla kombinace baricitinibu s potenciálně hepatotoxickými léčivými přípravky, jako je methotrexát, k vyšší frekvenci zvýšených hodnot jaterních aminotransferáz.

Zvýšení lipidů

V integrovaných datech z klinických studií s revmatoidní artritidou, atopickou dermatitidou a alopecia areata byla léčba baricitinibem spojena se zvýšením lipidových parametrů závislým na dávce, včetně celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a HDL (lipoprotein s vysokou hustotou) cholesterolu. Nedošlo ke změně poměru LDL/HDL. Zvýšení bylo zjištěno ve 12 týdnech a poté zůstalo stabilní na vyšších hodnotách, než byly výchozí hodnoty, a to i v dlouhodobé následné pokračovací studii s revmatoidní artritidou. Průměrný celkový a LDL cholesterol se zvýšil do 52. týdne u pacientů s atopickou dermatitidou a s alopecia areata. V klinických studiích s revmatoidní artritidou byla léčba

baricitinibem spojena se zvýšením triglyceridů závislým na dávce. V klinických studiích s atopickou dermatidou a s alopecia areata nedošlo ke zvýšení hladin triglyceridů.

Zvýšené hodnoty LDL cholesterolu poklesly po léčbě statiny na hodnoty před léčbou.

Kreatinfosfokináza (CPK)

Léčba baricitinibem byla spojena se zvýšením CPK závislým na dávce. Průměrné hodnoty CPK vzrostly v týdnu 4 a poté zůstaly na vyšší hodnotě, než byla výchozí hodnota. Ve všech indikacích byla většina případů zvýšení CPK > 5 x ULN přechodná a nevyžadovala přerušování léčby.

V klinických hodnoceních nebyly žádné potvrzené případy rhabdomyolýzy.

Neutropenie

Průměrný počet neutrofilů se po 4 týdnech snížil a zůstal v průběhu času stabilní na nižší hodnotě, než byla výchozí hodnota. Nebyl žádný zřejmý vztah mezi neutropenií a výskytem závažných infekcí. V klinických studiích byla však léčba přerušena při hodnotách ANC < 1 x 10⁹/l. Vzorec a incidence

Trombocytóza

V závislosti na dávce bylo pozorováno zvýšení průměrného počtu trombocytů, které zůstalo v průběhu času stabilní na vyšší hodnotě, než byla výchozí hodnota.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V klinických hodnoceních byly podávány jednotlivé dávky do 40 mg a opakované dávky do 20 mg denně po dobu 10 dnů bez výskytu toxicity, která by vedla ke snížení dávky. Nebyla zjištěna žádná specifická toxicita. Farmakokinetické údaje po jediné dávce 40 mg u zdravých dobrovolníků ukazují, že více než 90 % podané dávky se zpravidla vyloučí během 24 hodin. V případě předávkování se doporučuje, aby byl pacient monitorován z hlediska známek a příznaků nežádoucích účinků. Pacienti, u kterých se vyvinou nežádoucí účinky, mají být odpovídajícím způsobem léčeni.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, selektivní imunosupresiva, ATC kód: L04AA37

Mechanismus účinku

Baricitinib je selektivní a reverzibilní inhibitor Janusovy kinázy (JAK)1 a JAK2. V analýzách izolovaných enzymů způsoboval baricitinib inhibici aktivity JAK1, JAK2, tyrosinkinázy 2 a JAK3 s hodnotami IC₅₀ 5,9; 5,7; 53 resp. >400 nM.

Janusovy kinázy (JAK) jsou enzymy, které přenášejí intracelulární signály z receptorů na povrchu buňky pro řadu cytokinů a růstových faktorů, účastnících se hematopoiezy, zánětlivých a imunitních funkcí. V intracelulární signální dráze JAK fosforylují a aktivují snímače signálů a aktivátory transkripce (STAT), které aktivují expresi genů v buňce. Baricitinib moduluje tyto signální dráhy částečnou inhibicí enzymatické aktivity JAK1 a JAK2 a tím snižuje fosforylaci a aktivaci STAT.

Farmakodynamické účinky

Inhibice fosforylace STAT3 indukovaná IL-6

Podání baricitinibu vedlo k na dávce závislé inhibici fosforylace STAT3 indukované IL-6, v plné krvi zdravých subjektů, přičemž maximální inhibice byla zjištěna po 2 hodinách po podání, a k návratu k inhibici blízké výchozímu stavu došlo do 24 hodin.

Imunoglobuliny

Průměrné hodnoty IgG, IgM a IgA v séru se do 12 týdnů po zahájení léčby snížily a zůstaly stabilní na nižších hodnotách než výchozích v průběhu nejméně 104 týdnů. U většiny pacientů byly změny imunoglobulinů v rozmezí normálních referenčních hodnot.

Lymfocyty

Průměrný absolutní počet lymfocytů se do 1 týdne po zahájení léčby zvýšil, do týdne 24 se navrátil k výchozí hodnotě a poté zůstal stabilní v průběhu nejméně 104 týdnů. U většiny pacientů byly změny počtu lymfocytů v rozmezí normálních referenčních hodnot.

C-reaktivní protein

U pacientů s revmatoidní artritidou byl pozorován pokles C-reaktivního proteinu (CRP) v séru již za 1 týden po zahájení léčby a zůstal zachován po dobu léčby.

Kreatinin

V klinických hodnoceních způsobil baricitinib po dvou týdnech léčby průměrné zvýšení hladin kreatininu v séru o 3,8 $\mu\text{mol/l}$, hladiny poté zůstaly stabilní. Může se jednat o důsledek inhibice sekrece kreatininu v renálních tubulech způsobené baricitinibem. Následkem toho mohou být odhadované hodnoty glomerulární filtrace založené na měření koncentrace kreatininu v séru mírně snižené, aniž by ve skutečnosti došlo ke snížení renálních funkcí nebo k výskytu nežádoucích účinků postihujících ledviny. U alopecia areata se průměrné hladiny kreatininu v séru zvyšovaly do týdne 52. U atopické dermatitidy a u alopecia areata byl baricitinib spojen se snížením cystatinu C (používá se také k odhadu rychlosti glomerulární filtrace) v týdnu 4, bez dalších následných poklesů.

In vitro modely kůže

V *in vitro* modelu lidské kůže vystavené prozánětlivým cytokinům (tj. IL-4, IL-13, IL-31) snížil baricitinib v epidermálních keratinocytech expresi pSTAT3 a zvýšil expresi filaggrinu – proteinu, který hraje roli ve funkci kožní bariéry a v patogenezi atopické dermatitidy.

Studie s vakcínami

Vliv baricitinibu na imunitní odpověď po podání neživé vakcíny byl hodnocen u 106 pacientů s revmatoidní artritidou stabilně léčených 2 nebo 4 mg baricitinibu, kteří dostali inaktivovanou vakcínu proti pneumokokovým onemocněním nebo tetanu. Většina těchto pacientů ($n = 94$) byla současně léčena methotrexátem. Z celkové populace vedla pneumokoková vakcinace k uspokojivé IgG imunitní odpovědi u 68 % (95 % CI: 58,4 %, 76,2 %) pacientů. U 43,1 % (95 % CI: 34 %, 52,8 %) pacientů bylo dosaženo uspokojivé IgG imunitní odpovědi na vakcinaci proti tetanu.

Klinická účinnost

Revmatoidní artritida

Účinnost a bezpečnost baricitinibu podávaného jednou denně byly hodnoceny ve 4 randomizovaných dvojitě zaslepených multicentrických studiích fáze III u dospělých pacientů se středně závažnou až závažnou aktivní revmatoidní artritidou diagnostikovanou v souladu s kritérii ACR/EULAR 2010 (viz tabulka 3). Ve výchozím stavu byla vyžadována přítomnost alespoň 6 bolestivých a 6 oteklých kloubů. Všichni pacienti, kteří dokončili účast v těchto studiích, byli způsobilí k zařazení do dlouhodobé následné rozšířené studie s pokračující léčbou v trvání až 4 let.

Tabulka 3. Souhrn klinického hodnocení

Název studie (trvání)	Populace (počet)	Léčebná ramena	Souhrn hlavních výsledných ukazatelů
RA-BEGIN (52 týdnů)	Dosud neléčení MTX ¹ (584)	<ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib 4 mg jednou denně • Baricitinib 4 mg jednou denně + MTX • MTX 	<ul style="list-style-type: none"> • Primární cílový ukazatel: ACR20 v týdnu 24 • Fyzické funkce (HAQ-DI) • Rentgenologická progresse (mTSS) • Nízká aktivita onemocnění a remise (SDAI)
RA-BEAM (52 týdnů)	MTX-IR ² (1305)	<ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib 4 mg jednou denně • Adalimumab 40 mg s.c. jednou za 2 týdny • Placebo <p>Všichni pacienti se základní léčbou MTX</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primární cílový ukazatel: ACR20 v týdnu 12 • Fyzické funkce (HAQ-DI) • Rentgenologická progresse (mTSS) • Nízká aktivita onemocnění a remise (SDAI) • Ranní ztuhlost kloubů
RA-BUILD (24 týdnů)	cDMARD-IR ³ (684)	<ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib 4 mg jednou denně • Baricitinib 2 mg jednou denně • Placebo <p>Se základní léčbou cDMARD⁵, pokud mají při vstupu do studie stabilní dávku cDMARD</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primární cílový ukazatel: ACR20 v týdnu 12 • Fyzické funkce (HAQ-DI) • Nízká aktivita onemocnění a remise (SDAI) • Rentgenologická progresse (mTSS) • Ranní ztuhlost kloubů
RA-BEACON (24 týdnů)	TNF-IR ⁴ (527)	<ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib 4 mg jednou denně • Baricitinib 2 mg jednou denně • Placebo <p>Se základní léčbou cDMARDs⁵</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primární cílový ukazatel: ACR20 v týdnu 12 • Fyzické funkce (HAQ-DI) • Nízká aktivita onemocnění a remise (SDAI)

Zkratky: QD = jednou denně; Q2W = jednou za 2 týdny; s.c. = podkožně; ACR = American College of Rheumatology; SDAI = Zjednodušený index aktivity onemocnění; HAQ-DI = Dotazník zhodnocení zdravotního stavu-index zneschopnění; mTSS = modifikované celkové Sharpovo skóre

¹ Pacienti, kteří dostali méně než 3 dávky methotrexátu (MTX); dosud neléčení jinými konvenčními nebo biologickými DMARD

² Pacienti s nedostatečnou odpovědí na MTX (+/- jiné cDMARD); dosud neléčení biologickými přípravky

³ Pacienti s nedostatečnou odpovědí na ≥ 1 cDMARD nebo s jejich nesnášenlivostí; dosud neléčení biologickými přípravky

⁴ Pacienti s nedostatečnou odpovědí na ≥ 1 bDMARD nebo s jejich nesnášenlivostí; včetně alespoň jednoho inhibitoru TNF

⁵ Nejčastější souběžně podávané cDMARD včetně MTX, hydroxychlorochinu, leflunomidu a sulfasalazinu

Klinická odpověď

Ve všech studiích měli pacienti léčení baricitinibem 4 mg jednou denně ve 12 týdnech statisticky významně lepší odpověď ACR20, ACR50 a ACR70 v porovnání s placebem, MTX nebo adalimumabem (viz tabulku 4). Doba do nástupu účinku byla rychlá ve všech ukazatelích s významně lepší odpovědí pozorovanou už v týdnu 1. Byly pozorovány případy nepřetržité a dlouhodobé odpovědi, s odpověďmi ACR20/50/70 zachovanými po dobu alespoň 2 let, včetně dlouhodobé následně rozšířené studie.

Léčba baricitinibem 4 mg, samotným nebo v kombinaci s cDMARD, vedla v porovnání s placebem, MTX nebo adalimumabem k významnému zlepšení u všech jednotlivých složek ACR včetně bolestivých a oteklých kloubů, celkového hodnocení pacientem a lékařem, HAQ-DI, hodnocení bolesti a CRP.

Nebyly pozorovány žádné relevantní rozdíly, co se týká účinnosti a bezpečnosti v podskupinách definovaných typy souběžně podávaných DMARD použitých v kombinaci s baricitinibem.

Remise a nízká aktivita onemocnění

Statisticky významně vyšší podíl pacientů léčených baricitinibem 4 mg (tabulka 4) dosáhl v týdnu 12 a 24 v porovnání s placebem nebo s MTX remise (SDAI $\leq 3,3$ a CDAI $\leq 2,8$) nebo nízké aktivity onemocnění nebo remise (DAS28-ESR nebo DAS28-hsCRP $\leq 3,2$ a DAS28-ESR nebo DAS28-hsCRP $< 2,6$).

Vyšší výskyt remise v porovnání s placebem byl pozorován již v týdnu 4. Remise a nízká aktivita onemocnění byly zachovány po dobu alespoň 2 let.

Tabulka 4: Odpověď, remise a fyzické funkce

Studie	RA-BEGIN Pacienti dříve neléčení MTX			RA-BEAM Pacienti MTX-IR			RA-BUILD Pacienti cDMARD-IR			RA-BEACON Pacienti TNF-IR		
	MTX	BARI 4 mg	BARI 4 mg + MTX	PBO	BARI 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg
N	210	159	215	488	487	330	228	229	227	176	174	177
ACR20:												
Týden 12	59 %	79 %***	77 %***	40 %	70 %***†	61 %***	39 %	66 %***	62 %***	27 %	49 %***	55 %***
Týden 24	62 %	77 %**	78 %***	37 %	74 %***†	66 %***	42 %	61 %***	65 %***	27 %	45 %***	46 %***
Týden 52	56 %	73 %***	73 %***		71 %††	62 %						
ACR50:												
Týden 12	33 %	55 %***	60 %***	17 %	45 %***††	35 %***	13 %	33 %***	34 %***	8 %	20 %**	28 %***
Týden 24	43 %	60 %**	63 %***	19 %	51 %***	45 %***	21 %	41 %***	44 %***	13 %	23 %*	29 %***
Týden 52	38 %	57 %***	62 %***		56 %†	47 %						
ACR70:												
Týden 12	16 %	31 %***	34 %***	5 %	19 %***†	13 %***	3 %	18 %***	18 %***	2 %	13 %***	11 %**
Týden 24	21 %	42 %***	40 %***	8 %	30 %***†	22 %***	8 %	25 %***	24 %***	3 %	13 %***	17 %***
Týden 52	25 %	42 %***	46 %***		37 %	31 %						
DAS28-hsCRP $\leq 3,2$:												
Týden 12	30 %	47 %***	56 %***	14 %	44 %***††	35 %***	17 %	36 %***	39 %***	9 %	24 %***	32 %***
Týden 24	38 %	57 %***	60 %***	19 %	52 %***	48 %***	24 %	46 %***	52 %***	11 %	20 %*	33 %***
Týden 52	38 %	57 %***	63 %***		56 %†	48 %						
SDAI $\leq 3,3$:												
Týden 12	6 %	14 %*	20 %***	2 %	8 %***	7 %***	1 %	9 %***	9 %***	2 %	2 %	5 %
Týden 24	10 %	22 %**	23 %***	3 %	16 %***	14 %***	4 %	17 %***	15 %***	2 %	5 %	9 %**
Týden 52	13 %	25 %**	30 %***		23 %	18 %						
CDAI $\leq 2,8$:												
Týden 12	7 %	14 %*	19 %***	2 %	8 %***	7 %**	2 %	10 %***	9 %***	2 %	3 %	6 %
Týden 24	11 %	21 %**	22 %**	4 %	16 %***	12 %***	4 %	15 %***	15 %***	3 %	5 %	9 %*
Týden 52	16 %	25 %*	28 %**		22 %	18 %						
Minimální klinicky významný rozdíl v HAQ-DI (snížení skóre HAQ-DI o $\geq 0,30$):												
Týden 12	60 %	81 %***	77 %***	46 %	68 %***	64 %***	44 %	60 %***	56 %**	35 %	48 %*	54 %***
Týden 24	66 %	77 %*	74 %	37 %	67 %***†	60 %***	37 %	58 %***	55 %***	24 %	41 %***	44 %***
Týden 52	53 %	65 %*	67 %**		61 %	55 %						

Poznámka: Podíly respondérů z pacientů původně randomizovaných k léčbě (N) ve všech časových bodech. Pacienti, kteří léčbu přerušili nebo dostali záchranou léčbu, byli poté považováni za non-respondéry.

Zkratky: ADA = adalimumab; BARI = baricitinib; MTX = methotrexát; PBO = placebo

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

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

Rentgenologická odpověď

Účinek baricitinibu na progresi strukturálního poškození kloubů byl ve studiích RA-BEGIN, RA-BEAM a RA-BUILD hodnocen rentgenologicky a posouzen pomocí celkového Sharpova skóre (mTSS) a jeho komponent, skóre erozí a skóre zúžení kloubní šterbiny.

Léčba baricitinibem 4 mg měla za následek statisticky významnou inhibici progresu strukturálního poškození kloubů (tabulka 5). Analýzy skóre erozí a zúžení kloubní šterbiny odpovídaly celkovým skóre. Podíl pacientů bez rentgenologické progresy (změna mTSS ≤ 0) byl v týdnu 24 a 52 v porovnání s placebem významně vyšší u baricitinibu 4 mg.

Tabulka 5. Rentgenologické změny

Studie	RA-BEGIN			RA-BEAM			RA-BUILD		
	Pacienti dříve neléčení MTX			Pacienti MTX-IR			Pacienti cDMARD-IR		
Léčebná skupina	MTX	BARI 4 mg	BARI 4 mg + MTX	PBO ^a	BARI 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg
Modifikované celkové Sharpovo skóre, průměrná změna od výchozího stavu:									
Týden 24	0,61	0,39	0,29*	0,90	0,41***	0,33***	0,70	0,33*	0,15**
Týden 52	1,02	0,80	0,40**	1,80	0,71***	0,60***			
Podíl pacientů bez rentgenologické progresy^b:									
Týden 24	68 %	76 %	81 %**	70 %	81 %***	83 %***	74 %	72 %	80 %
Týden 52	66 %	69 %	80 %**	70 %	79 %**	81 %**			

Zkratky: ADA = adalimumab; BARI = baricitinib; MTX = methotrexát; PBO = placebo

^a Údaje o placebu v týdnu 52 odvozené pomocí lineární extrapolace

^b Bez progresy definováno jako změna mTSS ≤ 0 .

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

Odpověď fyzických funkcí a výsledky související se zdravotním stavem

Léčba baricitinibem 4 mg samotným nebo v kombinaci s cDMARD vedla k významnému zlepšení fyzických funkcí (HAQ-DI) a bolesti (vizuální analogová škála 0-100) v porovnání se všemi komparátory (placebem, MTX, adalimumabem). Zlepšení bylo zjištěno již v týdnu 1 a ve studiích RA-BEGIN a RA-BEAM bylo zachováno po dobu až 52 týdnů.

Ve studiích RA-BEAM a RA-BUILD vedla léčba baricitinibem 4 mg k významnému zlepšení průměrného trvání a závažnosti ranní ztuhlosti kloubů v porovnání s placebem nebo adalimumabem, jak byly hodnoceny pomocí denních záznamů v elektronických denících pacientů po dobu 12 týdnů.

Ve všech studiích hlásili pacienti léčení baricitinibem zlepšení v kvalitě života hlášené pacientem, měřené pomocí stručného formuláře - Short Form (36) dotazníku o zdravotním stavu - Health Survey (SF-36) skóre fyzické komponenty - Physical Component Score a únavy měřené pomocí funkčního hodnocení léčby chronického onemocnění - skóre únavy - Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score (FACIT-F).

Baricitinib 4 mg vs 2 mg

Rozdíly v účinnosti mezi dávkou 4 mg a 2 mg byly nejpatrnější v populaci bDMARD-IR (RA-BEACON), u které bylo statisticky významné zlepšení komponent indexu ACR - počtu oteklých kloubů, počtu bolestivých kloubů a FW - zjištěno u baricitinibu 4 mg v porovnání s placebem v týdnu 24, ale nikoli u baricitinibu 2 mg v porovnání s placebem. Kromě toho byl nástup účinku ve studii RA-BEACON i ve studii RA-BUILD rychlejší a stupeň účinku byl obvykle vyšší ve skupinách s dávkou 4 mg v porovnání s 2 mg.

V dlouhodobé následné rozšířené studii byli pacienti ze studií RA-BEAM, RA-BUILD a RA-BEACON, u kterých bylo dosaženo nízké aktivity onemocnění nebo remise (CDAI ≤ 10) po alespoň 15 měsících léčby baricitinibem 4 mg jednou denně, znovu randomizováni dvojité zaslepeným způsobem v poměru 1:1 k pokračování s dávkou 4 mg jednou denně nebo ke snížení dávky na 2 mg jednou denně. U většiny pacientů zůstala zachována nízká aktivita onemocnění nebo remise podle skóre CDAI:

- V týdnu 12: 234/251 (93 %) s pokračováním v dávce 4 mg vs. 207/251 (82 %) se snížením dávky na 2 mg ($p \leq 0,001$)
- V týdnu 24: 163/191 (85 %) s pokračováním v dávce 4 mg vs. 144/189 (76 %) se snížením dávky na 2 mg ($p \leq 0,05$)
- V týdnu 48: 57/73 (78 %) s pokračováním v dávce 4 mg vs. 51/86 (59 %) se snížením dávky na 2 mg ($p \leq 0,05$)

U většiny pacientů, u kterých po snížení dávky nezůstala zachována nízká aktivita onemocnění nebo remise, mohlo být znovu dosaženo kontroly onemocnění po opětovném zvýšení dávky na 4 mg.

Atopická dermatitida

Bezpečnost a účinnost baricitinibu v monoterapii nebo v kombinaci s topickými kortikosteroidy (TCS) byla hodnocena ve 3 randomizovaných dvojité zaslepených placebem kontrolovaných studiích fáze III v trvání 16 týdnů (BREEZE-AD1, -AD2 a -AD7). Tyto studie zahrnovaly 1 568 pacientů se středně závažnou až závažnou atopickou dermatitidou definovanou podle skóre Celkového hodnocení zkoušejícím (Investigator's Global Assessment, IGA) jako ≥ 3 , podle skóre Indexu plochy a závažnosti ekzému (Eczema Area and Severity Index, EASI) jako ≥ 16 a s postižením Plochy povrchu těla (Body Surface Area, BSA) ≥ 10 %. Vhodní pacienti byli starší 18let a měli předchozí nedostatečnou odpověď na léčbu nebo netolerovali topická léčiva. Pacientům byla povolena záchranná léčba (která zahrnovala lokální nebo systémovou léčbu), při jejímž použití byli považováni za non-respondéry. Na počátku studie BREEZE-AD7 byli všichni pacienti léčeni současnou topickou kortikosteroidní terapií a bylo jim povoleno používat topické inhibitory kalcineurinu. Všichni pacienti, kteří dokončili tyto studie, byli způsobilí k zařazení do dlouhodobé následné pokračovací studie (BREEZE-AD3) s pokračováním léčby po dobu až 2 roky.

Randomizovaná dvojité zaslepená placebem kontrolovaná studie fáze III BREEZE-AD4 hodnotila účinnost baricitinibu v kombinaci s topickými kortikosteroidy po dobu až 52 týdnů u 463 pacientů se středně závažnou až závažnou atopickou dermatitidou, u kterých selhal, nebyl tolerován anebo byl kontraindikován perorální cyklosporin.

Charakteristiky výchozích hodnot

V placebem kontrolovaných studiích fáze III (BREEZE-AD1, -AD2, -AD7 a -AD4) bylo celkem ve všech léčebných skupinách 37 % žen, 64 % pacientů bylo kavkazské, 31 % asijské a 0,6 % černé rasy a průměrný věk byl 35,6 roků. V těchto studiích mělo 42 % až 51 % pacientů výchozí skóre IGA 4 (závažná atopická dermatitida), 54 % až 79 % pacientů dostávalo předchozí systémovou léčbu atopické dermatitidy. Výchozí průměrné skóre EASI bylo v rozmezí 29,6 až 33,5; výchozí průměrná hodnota na Numerické hodnotící škále svědění (Itch NRS) byla od 6,5 do 7,1; výchozí průměrná hodnota na škále Dermatologického indexu kvality života (Dermatology Life Quality Index, DLQI) byla od 13,6 do 14,9; výchozí průměrné celkové skóre Nemocniční škály úzkosti a deprese (Hospital Anxiety and Depression scale, HADS) bylo v rozmezí 10,9 až 12,1.

Klinická odpověď

16týdenní studie monoterapie (BREEZE-AD1, -AD2) a studie v kombinaci s TCS (BREEZE-AD7)

Signifikantně větší podíl pacientů randomizovaných do skupiny s baricitinibem 4 mg dosáhl odpovědi IGA 0 nebo 1 (primární cíl studie), EASI 75 anebo zlepšení o ≥ 4 bodů v Itch NRS v porovnání

s placebem v týdnu 16 (tabulka 6). Obrázek 1 ukazuje průměrnou procentuální změnu EASI od výchozí hodnoty do týdne 16.

Signifikantně větší podíl pacientů randomizovaných do skupiny s baricitinibem 4 mg dosáhl zlepšení skóre Itch NRS o ≥ 4 bodů ve srovnání s placebem (během prvního týdne léčby ve studiích BREEZE-AD1 a -AD2, a již v týdnu 2 ve studii BREEZE-AD7; $p < 0,002$).

Účinky léčby v podskupinách (dle hmotnosti, věku, pohlaví, rasy, závažnosti onemocnění a předchozí léčby včetně imunosupresiv) byly konzistentní s výsledky v celkové studijní populaci.

Tabulka 6. Účinnost baricitinibu v týdnu 16 (FAS^a)

Studie	Monoterapie						Kombinace s TCS		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Léčebná skupina	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 nebo 1, % respondérů ^{b,c}	4,8	11,4**	16,8**	4,5	10,6**	13,8**	14,7	23,9	30,6**
EASI 75, % respondérů ^c	8,8 %	18,7**	24,8**	6,1	17,9**	21,1**	22,9	43,1*	47,7**
Itch NRS (zlepšení o ≥ 4 body), % respondérů ^{c,d}	7,2	12,0	21,5**	4,7	15,1**	18,7**	20,2	38,1*	44,0**

BARI = baricitinib; PBO = placebo

* statisticky významné vs placebo bez úpravy pro multiplicitu,

** statisticky významné vs placebo s úpravou pro multiplicitu.

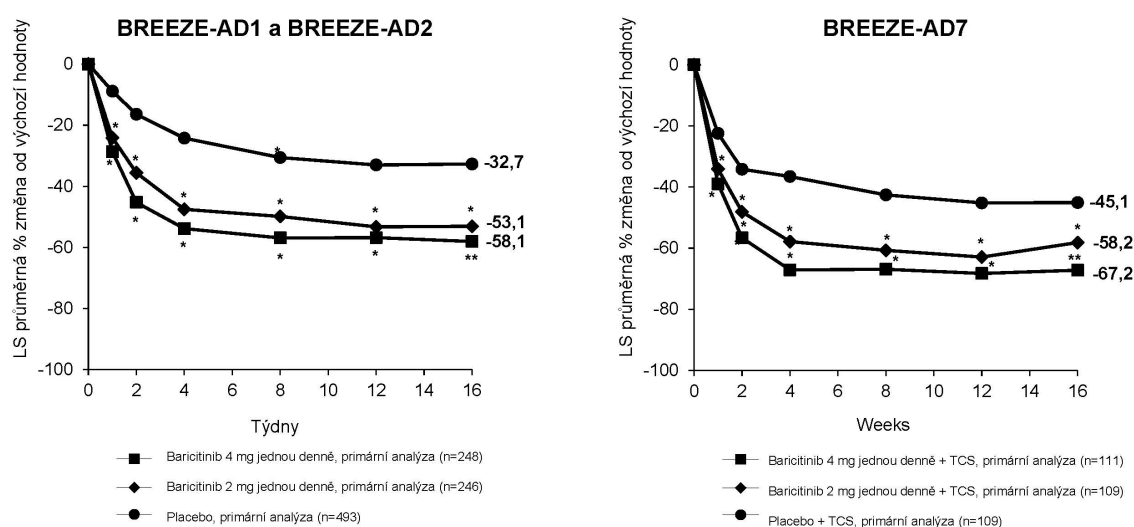
^a Úplný soubor analýzy (Full analysis set, FAS) obsahuje všechny randomizované pacienty.

^b Respondér byl definován jako pacient s IGA 0 nebo 1 („čistá kůže“ nebo „téměř čistá kůže“) se snížením o ≥ 2 body na stupnici IGA 0-4.

^c Imputace non-respondérů: pacienti, kteří dostali záchrannou léčbu nebo pacienti s chybějícími daty byli považováni za non-respondéry.

^d Výsledky uvedené v podmnožině pacientů způsobilých k hodnocení (pacienti s výchozí hodnotou skóre Itch NRS ≥ 4).

Obrázek 1. Průměrná procentuální změna EASI od výchozí hodnoty (FAS)^a



LS = metoda nejmenších čtverců (Least squares);

* statisticky významné vs placebo bez úpravy pro multiplicitu,

** statisticky významné vs placebo s úpravou pro multiplicitu.

^a Úplný soubor analýzy (FAS) obsahuje všechny randomizované pacienty.

Data získaná po nasazení záchranné léčby nebo po vysazení léčivého přípravku byla považována za chybějící. Hodnoty LS jsou převzaty z analýz smíšeného modelu opakovaných měření (MMRM - Mixed Model with Repeated Measures)

Udržení odpovědi

Pro vyhodnocení udržení odpovědi bylo 1 373 subjektů léčených baricitinibem po dobu 16 týdnů ve studiích BREEZE-AD1 (n = 541), BREEZE-AD2 (n = 540) a BREEZE-AD7 (n = 292) způsobilých pro zařazení do dlouhodobé pokračovací studie BREEZE-AD3. Údaje jsou k dispozici po dobu až 68 týdnů kumulativní léčby u pacientů z BREEZE-AD1 a BREEZE-AD2 a po dobu až 32 týdnů kumulativní léčby u pacientů z BREEZE-AD7. Pokračující odpověď byla pozorována u pacientů s alespoň nějakou odpovědí (IGA 0, 1 nebo 2) po nasazení baricitinibu.

Kvalita života/výsledky hlášené pacienty u atopické dermatitidy

V obou studiích s monoterapií (BREEZE-AD1 a BREEZE-AD2) a ve studii se souběžnou léčbou TCS (BREEZE-AD7) baricitinib 4 mg ve srovnání s placebem během 16 týdnů významně zlepšil pacienty hlášené výsledky včetně Itch NRS, spánku (ADSS), bolestivosti kůže (skin pain NRS), kvality života (DLQI) a symptomů úzkosti a deprese (HADS). Tyto výsledky nebyly upraveny pro multiplicitu (viz Tabulka 7).

Tabulka 7. Kvalita života/výsledky hlášené pacienty z monoterapie baricitinibem a z kombinace baricitinibu s TCS v týdnu 16 (FAS)^a

Studie	Monoterapie						Kombinace s TCS		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Léčebná skupina	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
ADSS položka 2, zlepšení ≥ 2 , % respondérů ^{c,d}	12,8	11,4	32,7*	8,0	19,6	24,4*	30,6	61,5*	66,7*
Změna NRS bolestivosti kůže, průměr (SE) ^b	-0,84 (0,24)	-1,58 (0,29)	-1,93** (0,26)	-0,86 (0,26)	-2,61** (0,30)	-2,49** (0,28)	-2,06 (0,23)	-3,22* (0,22)	-3,73* (0,23)
Změna DLQI, průměr (SE) ^b	-2,46 (0,57)	-4,30* (0,68)	-6,76* (0,60)	-3,35 (0,62)	-7,44* (0,71)	-7,56* (0,66)	-5,58 (0,61)	-7,50* (0,58)	-8,89* (0,58)
Změna HADS, průměr (SE) ^b	-1,22 (0,48)	-3,22* (0,58)	-3,56* (0,52)	-1,25 (0,57)	-2,82 (0,66)	-3,71* (0,62)	-3,18 (0,56)	-4,75* (0,54)	-5,12* (0,54)

BARI = baricitinib; PBO = placebo

* statisticky významné vs placebo bez úpravy pro multiplicitu,

** statisticky významné vs placebo s úpravou pro multiplicitu.

^a Úplný soubor analýzy (FAS) obsahuje všechny randomizované pacienty.

^b Uvedené výsledky představují průměrnou změnu (LS mean) od výchozího stavu (SE). Údaje shromážděné po záchranné léčbě nebo po trvalém vysazení léčivého přípravku byly považovány za chybějící. Průměry LS jsou z analýz smíšeného modelu s opakovanými měřeními (MMRM - Mixed Model with Repeated Measures).

^c ADSS položka 2: Počet nočních probuzení způsobených svěděním.

^d Imputace non-respondérů: pacienti, kteří dostali záchrannou léčbu nebo pacienti s chybějícími daty byli považováni za non-respondéry. Výsledky uvedené v podmnožině pacientů způsobilých k hodnocení (pacienti s výchozí hodnotou ADSS položky 2 ≥ 2).

Klinická odpověď u pacientů, kteří již byli léčeni cyklosporinem anebo u kterých je cyklosporin kontraindikován (studie BREEZE-AD4)

Do studie bylo zařazeno celkem 463 pacientů, u kterých perorální cyklosporin buď selhal (n = 173), nebo nebyl tolerován (n = 75) nebo byl kontraindikován (n = 126). Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří dosáhli EASI 75 v týdnu 16. Primární a některé z nejdůležitějších sekundárních cílových parametrů v týdnu 16 jsou shrnuty v tabulce 8.

Tabulka 8: Účinnost baricitinibu v kombinaci s TCS^a v týdnu 16 ve studii BREEZE-AD4 (FAS)^b

Studie	BREEZE-AD4		
	PBO ^a	BARI 2 mg ^a	BARI 4 mg ^a
Léčebná skupina			
n	93	185	92
EASI 75, % respondérů ^c	17,2	27,6	31,5**
IGA 0 nebo 1, % respondérů ^{c,e}	9,7	15,1	21,7*
Itch NRS, (zlepšení o ≥ 4 body) % respondérů ^{c,f}	8,2	22,9*	38,2**
Změna průměrné hodnoty DLQI (SE) ^d	-4,95 (0,752)	-6,57 (0,494)	-7,95* (0,705)

BARI = baricitinib; PBO = placebo

* statisticky významné vs placebo bez úpravy pro multiplicitu,

** statisticky významné vs placebo s úpravou pro multiplicitu.

^a Všichni pacienti byli současně léčeni topickými kortikosteroidy a pacienti mohli užívat topické inhibitory kalcineurinu.

^b Úplný soubor analýzy (FAS) obsahuje všechny randomizované pacienty.

^c Imputace non-respondérů: pacienti, kteří dostali záchrannou léčbu nebo pacienti s chybějícími daty byli považováni za non-respondéry.

^d Údaje shromážděné po záchranné léčbě nebo po trvalém vysazení léčivého přípravku byly považovány za chybějící. Průměry LS jsou z analýz smíšeného modelu s opakovanými měřeními (MMRM - Mixed Model with Repeated Measures).

^e Respondér byl definován jako pacient s IGA 0 nebo 1 („čistý“ nebo „téměř čistý“) se snížením o ≥ 2 body na stupnici IGA 0-4.

^f Výsledky uvedené v podmnožině pacientů způsobilých k hodnocení (pacienti s výchozí hodnotou skóre Itch NRS ≥ 4).

Alopecia areata

Účinnost a bezpečnost baricitinibu podávaného jednou denně byla hodnocena v jedné adaptivní studii fáze II/III (BRAVE-AA1) a jedné studii fáze III (BRAVE-AA2). Část studie BRAVE-AA1 fáze III a studie fáze III BRAVE-AA2 byly randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, 36týdenní studie s prodlouženým sledováním po dobu až 200 týdnů. V obou studiích fáze III byli pacienti randomizováni k placebo, 2 mg nebo 4 mg baricitinibu v poměru 2:2:3. Zařazení mohli být dospělí pacienti ve věku od 18 let do 60 let u mužů a ve věku od 18 let do 70 let u žen, se současnou epizodou závažné alopecia areata trvající déle než 6 měsíců (ztráta vlasů zahrnující ≥ 50 % kštice). Pacienti se současnou epizodou delší než 8 let nemohli být zařazení, pokud nebyly během posledních 8 let na postižených oblastech kštice pozorovány epizody opětovného růstu. Jedinými povolenými souběžnými terapiemi alopecia areata byly finasterid (nebo jiné inhibitory 5-alfa reduktázy), perorální nebo topický minoxidil a bimatoprost oční roztok na řasy, pokud byly při vstupu do studie ve stabilní dávce.

Obě studie hodnotily jako primární cíl podíl subjektů, kteří dosáhli skóre SALT (Severity of Alopecia Tool) ≤ 20 (80 % nebo více pokrytí kštice vlasy) v týdnu 36. Obě studie navíc posuzovaly ztrátu

chloupků obočí a řas dle hodnocení zkoušejícího pomocí 4bodové stupnice (ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss™, ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss™).

Vstupní charakteristiky

Část studie BRAVE-AA1 fáze III a studie fáze III BRAVE-AA2 zahrnovaly 1 200 dospělých pacientů. Průměrný věk byl ve všech léčebných skupinách 37,5 let, 61 % pacientů byly ženy. Průměrná doba trvání alopecia areata od nástupu a průměrná doba trvání současné epizody vypadávání vlasů byla 12,2 a 3,9 roku, v tomto pořadí. Střední skóre SALT ve studiích bylo 96 (což odpovídá 96 % ztrátě vlasů ve křtici) a přibližně 44 % pacientů mělo alopecia universalis. Ve všech studiích mělo při vstupu do studie 69 % pacientů významnou nebo úplnou ztrátu chloupků obočí a 58 % mělo významnou nebo úplnou ztrátu chloupků řas, hodnocenou skórem 2 nebo 3 dle ClinRO Measures obočí a řas. Přibližně 90 % pacientů dostalo alespoň jedna léčbu alopecia areata někdy před vstupem do studií a 50 % dostalo alespoň jedno systémové imunosupresivum. Použití povolené souběžné léčby alopecia areata bylo během studií hlášeno pouze u 4,3 % pacientů.

Klinická odpověď

V obou studiích významně větší podíl pacientů randomizovaných na baricitinib 4 mg jednou denně dosáhl SALT ≤ 20 v týdnu 36 ve srovnání s placebem, a to již od týdne 8 ve studii BRAVE-AA1 a týdne 12 ve studii BRAVE-AA2. Konzistentní účinnost byla pozorována u většiny sekundárních cílových parametrů (tabulka 9). Obrázek 2 ukazuje podíl pacientů, kteří do týdne 36 dosáhli SALT ≤ 20 .

Účinky léčby v podskupinách (pohlaví, věk, hmotnost, eGFR, rasa, geografická oblast, závažnost onemocnění, délka aktuální epizody alopecia areata) byly v souladu s výsledky v celkové studijní populaci v týdnu 36.

Tabulka 9: Účinnost baricitinibu do týdne 36 ve sloučených studiích (sloučená populace pro účinnost^a do týdne 36)

	Sloučená data z BRAVE-AA1 (část fáze III ze studie fáze II/III) a BRAVE-AA2 (studie fáze III) *		
	Placebo n=345	Baricitinib 2 mg n=340	Baricitinib 4 mg n=515
SALT ≤ 20 v týdnu 36	4,1 %	19,7 %**	34,0 %**
SALT ≤ 20 v týdnu 24	3,2 %	11,2 %	27,4 %**
Hodnota ClinRO Measure 0 nebo 1 pro ztrátu ochlupení obočí se zlepšením o ≥ 2 body od výchozí hodnoty v týdnu 36 ^b	3,8 %	15,8 %	33,0 %**
Hodnota ClinRO Measure 0 nebo 1 pro ztrátu očních řas se zlepšením o ≥ 2 body od výchozí hodnoty v týdnu 36 ^b	4,3 %	12,0 %	33,9 %**
Změna hodnoty domény emocí škály Skindex-16 upravené pro alopecia areata, průměr (SE) ^c	-11,33 (1,768)	-19,89 (1,788)	-23,81 (1,488)
Změna hodnoty domény fungování škály Skindex-16 upravené pro alopecia areata, průměr (SE) ^c	-9,26 (1,605)	-13,68 (1,623)	-16,93 (1,349)

ClinRO = výsledek hlášený lékařem (clinician-reported outcome); SE = standardní chyba (standard error)

^a Sloučená populace pro účinnost do týdne 36. Všichni pacienti zařazení do části fáze III studie BRAVE-AA1 a do studie BRAVE-AA2.

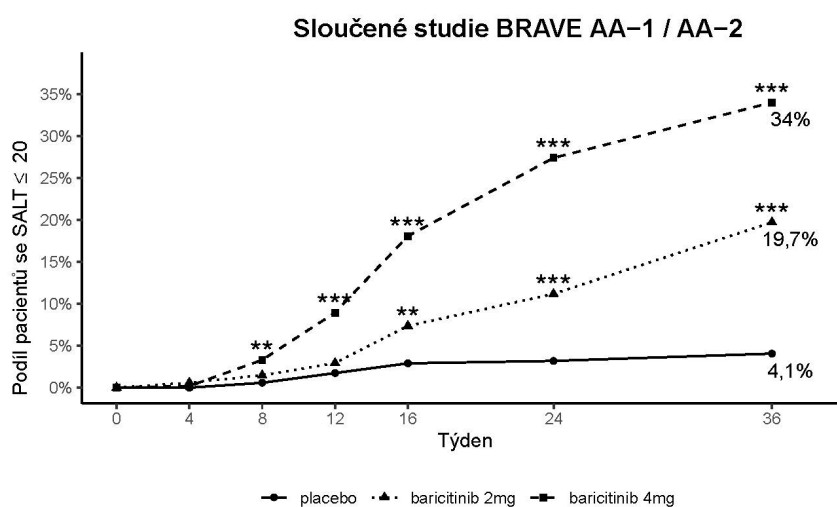
* Výsledky sloučené analýzy jsou v souladu s výsledky jednotlivých studií.

** Statisticky významné s úpravou pro multiplicitu v grafickém testovacím schématu v každé jednotlivé studii.

^b Pacienti s výchozí hodnotou skóre ClinRO Measure pro ztrátu ochlupení obočí ≥ 2 : 236 (placebo), 240 (baricitinib 2 mg), 349 (baricitinib 4 mg). Pacienti s výchozí hodnotou skóre ClinRO Measure pro ztrátu očních řas ≥ 2 : 186 (placebo), 200 (baricitinib 2 mg), 307 (baricitinib 4 mg). Obě škály ClinRO Measure používají 4bodovou škálu odezvy v rozsahu od 0 znamenající žádnou ztrátu ochlupení do 3 znamenající žádné patrné chloupky na obočí/řasách.

^c Velikosti vzorků pro analýzu pomocí škály Skindex-16 upravené pro alopecia areata v týdnu 36 jsou n=256 (placebo), 249 (baricitinib 2 mg), 392 (baricitinib 4 mg).

Obrázek 2: Podíl pacientů se SALT ≤ 20 do týdne 36



hodnota p pro baricitinib versus placebo $\leq 0,01$; *hodnota p pro baricitinib versus placebo $\leq 0,001$.

Účinnost do 52. týdne

Podíl pacientů léčených baricitinibem, kteří dosáhli SALT ≤ 20 se po týdnu 36 dále zvyšoval a v týdnu 52 dosáhl 39,0 % pacientů užívajících baricitinib 4 mg. Výsledky subpopulací dle výchozích hodnot závažnosti onemocnění a trvání epizody byly v týdnu 52 konzistentní s těmi pozorovanými v týdnu 36 a s výsledky v celkové populaci studie.

Sub-studie snižování dávky

Ve studii BRAVE AA2 byli pacienti, kteří od počáteční randomizace dostávali baricitinib 4mg jednou denně a v týdnu 52 dosáhli SALT ≤ 20 , znovu randomizováni dvojitě zaslepeným způsobem, aby pokračovali v dávce 4 mg jednou denně nebo snížili dávku na 2 mg jednou denně. Výsledky ukazují, že 96 % pacientů, kteří zůstali na baricitinibu 4 mg a 74 % pacientů, kteří byli re-randomizováni na baricitinib 2 mg, si udrželo odpověď v týdnu 76.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s baricitinibem u jedné či více podskupin pediatrické populace s chronickou idiopatickou artritidou, atopickou dermatitidou a s alopecia areata (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetika

Po perorálním podání baricitinibu v terapeutickém rozmezí dávky bylo pozorováno zvýšení systémové expozice závislé na dávce. FK baricitinibu je v čase lineární.

Absorpce

Po perorálním podání je baricitinib rychle vstřebán s mediánem t_{\max} přibližně 1 hodina (rozsah 0,5-3,0 hod.) a s absolutní biodostupností přibližně 79 % (CV = 3,94 %). Požití potravy vedlo ke snížení expozice až o 14 %, snížení C_{\max} až o 18 % a zpoždění t_{\max} o 0,5 hodiny. Podání s jídlem nebylo spojeno s klinicky významným účinkem na expozici.

Distribuce

Střední distribuční objem po podání v intravenózní infuzi byl 76 l, což ukazuje na distribuci baricitinibu do tkání. Na plazmatické bílkoviny se váže přibližně 50 % baricitinibu.

Biotransformace

Metabolismus baricitinibu je zprostředkován CYP3A4, přičemž biotransformací prochází méně než 10 % dávky. V plazmě není kvantifikovatelný žádný metabolit. V klinické farmakologické studii byl baricitinib vylučován hlavně jako nezměněné aktivní substance v moči (69 %) a ve stolici (15 %) a identifikovány byly pouze 4 méně významné oxidativní metabolity (3 v moči; 1 ve stolici), které představují přibližně 5 %, resp. 1 % dávky. *In vitro* je baricitinib substrátem pro CYP3A4, OAT3, Pgp, BCRP a MATE2-K a může být klinicky relevantním inhibítorem transportéru OCT1 (viz bod 4.5). Baricitinib není inhibítorem transportérů OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 a MATE2-K při klinicky relevantních koncentracích.

Eliminace

Eliminace ledvinami je hlavním mechanismem clearance baricitinibu glomerulární filtrací a aktivní sekrecí pomocí OAT3, Pgp, BCRP a MATE2-K. V klinické farmakologické studii bylo vyloučeno přibližně 75 % podané dávky v moči a 20 % dávky bylo vyloučeno ve stolici.

Střední zjevná clearance (CL/F) a poločas u pacientů s revmatoidní artritidou byly 9,42 l/hod. (CV = 34,3 %), resp. 12,5 hod. (CV = 27,4 %). C_{\max} a AUC v ustáleném stavu jsou u subjektů s revmatoidní artritidou v porovnání se zdravými subjekty 1,4násobně, resp. 2,0násobně vyšší.

Střední zjevná clearance (CL/F) a poločas u pacientů s atopickou dermatitidou byly 11,2 l/hod. (CV = 33,0 %), resp. 12,9 hod. (CV = 36,0 %). C_{\max} a AUC v ustáleném stavu u pacientů s atopickou dermatitidou jsou 0,8násobkem hodnoty pozorované u revmatoidní artritidy.

Průměrná zjevná clearance (CL/F) a poločas u pacientů s alopecie areata byly 11,0 l/hod. (CV = 36,0 %), resp. 15,8 hod. (CV = 35,0 %). C_{\max} a AUC v ustáleném stavu u pacientů s alopecie areata jsou 0,9násobkem hodnoty pozorované u revmatoidní artritidy.

Porucha funkce ledvin

Bylo zjištěno, že funkce ledvin významně ovlivňuje expozici baricitinibu. Střední poměr AUC u pacientů s lehkou až středně závažnou poruchou funkce ledvin k pacientům s normální funkcí ledvin je 1,41 (90 % CI: 1,15-1,74), resp. 2,22 (90 % CI: 1,81-2,73). Střední poměr C_{\max} u pacientů s lehkou až středně závažnou poruchou funkce ledvin k pacientům s normální funkcí ledvin je 1,16 (90 % CI: 0,92-1,45), resp. 1,46 (90 % CI: 1,17-1,83). Doporučené dávky jsou uvedeny v bodě 4.2.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou nebo středně závažnou poruchou funkce jater není žádný klinicky významný vliv na FK baricitinibu. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater nebylo použití baricitinibu zkoumáno.

Starší osoby

Věk ≥ 65 let nebo ≥ 75 let neměl žádný vliv na expozici baricitinibu (C_{\max} a AUC).

Pediatrická populace

Bezpečnost, účinnost a farmakokinetika baricitinibu nebyly dosud u pediatrické populace stanoveny (viz bod 4.2).

Další vnitřní faktory

Tělesná hmotnost, pohlaví, rasa a etnický původ neměly na FK baricitinibu klinicky významný vliv. Průměrné vlivy vnitřních faktorů na FK parametry (AUC a C_{\max}) byly obecně v mezích FK variability baricitinibu mezi subjekty. Proto není na základě těchto faktorů u pacienta nutná žádná úprava dávky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané z konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a hodnocení karcinogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko u člověka.

Snížení počtu lymfocytů, eosinofilů a basofilů a také lymfoidní deplece v orgánech/tkáních imunitního systému byly pozorovány u myši, potkanů a psů. Oportunní infekce související s demodikózou (prašivina) byly pozorovány u psů při expozici přibližně 7krát vyšší, než je expozice u lidí. Snížení parametrů erytrocytů bylo pozorováno u myši, potkanů a psů při expozici přibližně 6 až 36krát vyšší, než je expozice u lidí. Degenerace sternální růstové ploténky byla v nízké incidenci pozorována u některých psů a také u kontrolních zvířat, ale se závislostí dávka-účinek co se týká závažnosti. V současné době není známo, zda je to klinicky významné.

Ve studiích reprodukční toxicity u potkanů a králíků bylo zjištěno, že baricitinib snižoval růst/hmotnost plodů a způsoboval malformace skeletu (při expozici přibližně 10krát, resp. 39krát vyšší, než je expozice u lidí). Při expozicích 2krát vyšších, než je expozice u lidí, nebyly na základě AUC pozorovány žádné nežádoucí účinky na plod.

V kombinované studii fertility u potkaních samců/samic snižoval baricitinib celkovou reprodukční výkonnost (snížené ukazatele fertility a oplodnění). U potkaních samic došlo ke snížení počtu corpora lutea a míst implantace, zvýšení preimplantačních ztrát a/nebo nežádoucích účinků na nitroděložní přežití zárodků. Protože nebyly zjištěny žádné účinky na spermatogenezi (hodnocené histopatologicky) či na cílové ukazatele týkající se spermatu/spermií, byla snížená reprodukční výkonnost pravděpodobně důsledkem účinků na samice.

Baricitinib byl zjištěn v mléku kojících potkaních samic. Ve studii prenatalního a postnatalního vývoje byly pozorovány snížená hmotnost mláďat a snížené postnatalní přežití při expozici 4krát, resp. 21krát vyšší, než je expozice u lidí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádra tablet

mikrokryсталická celulóza,
sodná sůl kroskarmelózy
magnesium-stearát
mannitol

Potah

červený oxid železitý (E172)
sójový lecithin (E322)
makrogol
polyvinylalkohol
mastek
oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PE/PCTFE/Al blistry v krabičkách po 14, 28, 35, 56, 84 nebo 98 potahovaných tabletách.

PVC/Al/orientované polyamidové - Al perforované jednodávkové blistry v krabičkách po 28 x 1 nebo 84 x 1 potahovaných tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Všechn nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Olumiant 2 mg potahované tablety
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 potahované tablety

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. února 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 12. listopadu 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením baricitinibu na trh v jednotlivých členských státech se musí MAH dohodnout s národním regulačním úřadem na obsahu a podobě edukačních materiálů, včetně způsobu komunikace, distribuci a dalších aspektech programu.

Hlavním cílem programu je informovat lékaře předepisující přípravek o rizicích spojených s jeho užíváním a zdůraznit specifická opatření k minimalizaci rizik, která mají být učiněna před léčbou a během léčby baricitinibem.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde je baricitinib uveden na trh, všichni lékaři předepisující baricitinib obdrželi edukační materiál, který bude obsahovat:

- Souhrn údajů o přípravku
- Příbalovou informaci včetně karty pacienta
- Instrukce pro zdravotnické pracovníky, jak správně vzdělat pacienta

- Rezervní karty pacienta

Instrukce pro zdravotnické pracovníky musí obsahovat následující klíčová sdělení:

- Baricitinib zvyšuje potenciální riziko infekcí. Pacienti musí neodkladně vyhledat lékařskou pomoc, objeví-li se u nich známky nebo příznaky infekce.
- Užívání baricitinibu se má přerušit v případě infekce virem herpes zoster nebo při jakékoli jiné infekci špatně odpovídající na běžnou léčbu, a to do doby, než infekce odezní. Pacienti nesmí být očkováni živými atenuovanými vakcínami krátce před nebo během léčby baricitinibem.
- Předepisující lékaři mají před započítím léčby baricitinibem provést vyšetření na virovou hepatitidu. Rovněž je třeba vyloučit aktivní tuberkulózu.
- Užívání baricitinibu je spojeno s výskytem hyperlipidemie. Předepisující lékaři mají u pacientů monitorovat hodnoty lipidů, a pokud je zjištěna hyperlipidemie, stav řešit.
- U pacientů užívajících baricitinib byly hlášeny případy hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE). Baricitinib má být užíván s opatrností u pacientů s rizikovými faktory pro DVT/PE. Pacienti musí být poučeni, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví známky nebo příznaky DVT/PE.
- Baricitinib je kontraindikován v těhotenství, neboť v preklinickém výzkumu byl zaznamenán nižší růst a malformace plodu. Ženám ve fertilním věku lékaři mají doporučit užívání antikoncepce během léčby baricitinibem a týden po jejím skončení. Plánuje-li žena otěhotnět, léčba baricitinibem má být ukončena.
- Účel a používání karty pacienta.

Karta pacienta musí obsahovat následující klíčová sdělení:

- Léčba baricitinibem může zvýšit riziko infekcí a způsobit reaktivaci virů.
- Obecné známky nebo příznaky infekce včetně příznaků celkových, specifické známky a příznaky tuberkulózy a infekce virem herpes zoster; dále pak varování pro pacienty, aby neodkladně vyhledali lékařskou pomoc, objeví-li se u nich známky a příznaky svědčící o infekci.
- Baricitinib nesmí být užíván v těhotenství; ženy, které otěhotní (nebo si přejí otěhotnět), musí informovat svého lékaře.
- V průběhu léčby je vhodné kontrolovat hladinu cholesterolu v krvi.
- Baricitinib může způsobovat vznik krevní sraženiny v noze, která může putovat do plic; je uveden popis těchto známek a příznaků, spolu s varováním pacienta, aby okamžitě vyhledal lékařskou pomoc objeví-li se u něj známky nebo příznaky svědčící o krevní sraženině.
- Kontakt na předepisujícího lékaře.
- Kartu pacienta má pacient nosit stále u sebe a ukázat ji ostatním zdravotnickým pracovníkům, kteří o něj pečují.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO 2MG POTAHOVANÉ TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Olumiant 2 mg potahované tablety
baricitinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje baricitinibum 2 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
35 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
84 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet
28 x 1 potahovaných tablet
84 x 1 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

QR kód + www.olumiant.eu

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Olumiant 2 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

KALENDÁŘOVÉ BLISTRY NEPERFOROVANÉ PRO 2MG POTAHOVANÉ TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Olumiant 2 mg tablety
baricitinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lilly

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

BLISTRY PERFOROVANÉ JEDNODÁVKOVÉ PRO 2MG POTAHOVANÉ TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Olumiant 2 mg tablety
baricitinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lilly

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO 4MG POTAHOVANÉ TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Olumiant 4 mg potahované tablety
baricitinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje baricitinibum 4 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
35 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
84 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet
28 x 1 potahovaných tablet
84 x 1 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

QR kód + www.olumiant.eu

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Olumiant 4 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

KALENDÁŘOVÉ BLISTRY NEPERFOROVANÉ PRO 4 MG POTAHOVANÉ TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Olumiant 4 mg tablety
baricitinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lilly

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

BLISTRY PERFOROVANÉ JEDNODÁVKOVÉ PRO 4 MG POTAHOVANÉ TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Olumiant 4 mg tablety
baricitinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lilly

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Olumiant 2 mg potahované tablety **Olumiant 4 mg potahované tablety** baricitinibum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Olumiant a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Olumiant užívat
3. Jak se přípravek Olumiant užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Olumiant uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Olumiant a k čemu se používá

Olumiant obsahuje léčivou látku baricitinib. Patří do skupiny léčiv zvaných inhibitory Janusovy kinázy, které pomáhají zmírnění zánětu.

Revmatoidní artritida

Olumiant se používá k léčbě dospělých se středně závažnou až závažnou revmatoidní artritidou, zánětlivým onemocněním kloubů, pokud předchozí léčba neměla dobré výsledky, nebo nebyla snášena. Olumiant může být použit samotný nebo společně s některými jinými léčivými přípravky, jako je methotrexát.

Olumiant působí tak, že snižuje aktivitu tělního enzymu zvaného „Janusova kináza“, který se podílí na zánětu. Snižením aktivity tohoto enzymu přispívá Olumiant ke snížení bolesti, ztuhlosti a otoku kloubů, únavy a pomáhá zpomalit poškozování kosti a chrupavky v kloubech. Tyto účinky Vám pomohou provádět běžné denní činnosti, a zlepšit tak u pacientů s revmatoidní artritidou kvalitu života související se zdravotním stavem.

Atopická dermatitida

Olumiant se používá k léčbě dospělých se středně závažnou až závažnou atopickou dermatitidou, známou také jako atopický ekzém. Olumiant se může užívat spolu s léky na ekzém, které si aplikujete na kůži, nebo se může užívat samotný.

Olumiant působí tak, že snižuje aktivitu v těle se vyskytujícího enzymu zvaného „Janusova kináza“, který se podílí na zánětu. Snižením aktivity tohoto enzymu přispívá Olumiant ke zlepšení stavu kůže a snižuje svědění. Olumiant pomáhá také zlepšit Vaše problémy se spánkem (z důvodu svědění) a celkovou kvalitu života. Bylo také zjištěno, že Olumiant zlepšuje příznaky bolesti kůže, úzkosti a deprese spojené s atopickou dermatitidou.

Alopecia areata (ložisková ztráta vlasů)

Olumiant se používá k léčbě dospělých se závažným onemocněním alopecia areata, autoimunitním onemocněním charakterizovaným zánětlivým vypadáváním vlasů bez jizev ve kštici, chloupků na obličeji a někdy i na jiných oblastech těla, které se může opakovat a zhoršovat.

Olumiant působí tak, že snižuje aktivitu enzymu v těle zvaného „Janusova kináza“, který se podílí na zánětu. Snižením aktivity tohoto enzymu Olumiant přispívá k opětovnému růstu vlasů ve kštici, chloupků na obličeji a na dalších oblastech těla postižených tímto onemocněním.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Olumiant užívat

Neužívejte Olumiant

- jestliže jste alergický(á) na baricitinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná.

Upozornění a opatření

Před léčbou a během léčby přípravkem Olumiant se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže:

- máte infekci, nebo jestliže míváte často infekce. Informujte svého lékaře, jestliže se u Vás vyskytnou příznaky jako je horečka, nehojící se rány, pocit větší únavy, než je obvyklé, nebo problémy s chrupem, protože to mohou být známky infekce. Olumiant může snížit schopnost Vašeho těla bojovat s infekcemi a může zhoršit probíhající infekce anebo zvýšit pravděpodobnost, že dostanete novou infekci
- máte nebo jste dříve měl(a) tuberkulózu. Než začnete užívat přípravek Olumiant, bude Vám možná nutné provést testy na tuberkulózu. Informujte svého lékaře, jestliže během léčby přípravkem Olumiant dostanete úporný kašel, horečku, začnete se v noci potit a projeví se u Vás váhový úbytek, protože to mohou být známky tuberkulózy
- jste měl(a) herpetickou infekci (pásový opar), protože přípravek Olumiant může způsobit, že se vrátí. Informujte svého lékaře, jestliže během léčby přípravkem Olumiant budete mít bolestivou kožní vyrážku s puchýřky, protože to může být známka pásového oparu
- máte nebo jste dříve měl(a) hepatitidu B nebo C (žloutenku)
- máte být očkován(a). Během léčby přípravkem Olumiant nesmíte dostávat určité (živé) očkovací látky
- máte zhoubný nádor, protože lékař bude muset rozhodnout, zda přesto můžete dostávat přípravek Olumiant
- máte sníženou funkci jater
- jste měl(a) v minulosti krevní sraženiny v žilách nohou (hluboká žilní trombóza) nebo v plicích (plicní embolie). Oznamte svému lékaři, pokud se u Vás objeví bolestivé otoky nohou, bolest na hrudi nebo dušnost (potíže s dýcháním), protože to mohou být příznaky krevních sraženin v žilách
- jste měl(a) divertikulitidu (druh zánětu tlustého střeva) nebo vředy v žaludku či tenkém střevu (viz bod 4).

Musíte ihned informovat svého lékaře, jestliže si všimnete některého z těchto závažných nežádoucích účinků:

- tlak na hrudi
- pískavý dech
- silná závrať nebo pocit na omdlení
- otok rtů, jazyka nebo hrdla
- kopřivka (svědění nebo vyrážka na kůži)
- silná bolest břicha, zejména je-li provázena horečkou, pocitem na zvracení a zvracením.

Než začnete užívat přípravek Olumiant nebo v době, kdy jej budete užívat, budete možná potřebovat krevní testy, ke kontrole, zda nemáte nízký počet červených krvinek (anemii), nízký počet bílých

krvinek (neutropenii nebo lymfopenii), vysokou hladinu tuků v krvi (cholesterolu) nebo vysoké hodnoty jaterních enzymů, aby bylo zajištěno, že léčba přípravkem Olumiant nepůsobí problémy.

Děti a dospívající

Nepodávejte tento přípravek dětem a dospívajícím ve věku do 18 let, protože o jeho použití v této věkové skupině nejsou k dispozici žádné údaje.

Další léčivé přípravky a přípravek Olumiant

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Zejména informujte svého lékaře nebo lékárníka před zahájením léčby přípravkem Olumiant, jestliže užíváte některý další lék jako je:

- probenecid (na dnu), protože tento léčivý přípravek může zvyšovat hladinu přípravku Olumiant v krvi. Pokud užíváte probenecid, je doporučená dávka přípravku Olumiant 2 mg jednou denně
- antirevmatika v injekcích
- injekční léky tlumící imunitní systém, včetně takzvané cílené biologické (protilátkové) léčby
- léky používané ke kontrole imunitní odpovědi těla, jako je např. azathioprin, takrolimus nebo cyklosporin
- jiné léky patřící do skupiny inhibitorů Janusovy kinázy, jako je např. ruxolitinib
- léčivé přípravky, které mohou zvyšovat riziko divertikulitidy, jako jsou nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (obvykle používané k léčbě bolestivých a/nebo zánětlivých onemocnění svalů nebo kloubů) a/nebo opioidy (používané k léčbě silné bolesti) a/nebo kortikosteroidy (obvykle používané k léčbě zánětlivých onemocnění) (viz bod 4).

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem, než začnete tento přípravek užívat.

Musíte používat spolehlivou antikoncepční metodu, aby se u Vás během léčby a po dobu alespoň jednoho týdne po poslední dávce přípravkem Olumiant zabránilo otěhotnění. Jestliže otěhotníte, musíte o tom informovat svého lékaře, protože přípravek Olumiant se nesmí během těhotenství užívat.

Přípravek Olumiant nesmíte užívat během kojení, protože není známo, zda tento léčivý přípravek neprochází do mateřského mléka. Vy a Váš lékař se musíte rozhodnout, zda budete kojit nebo užívat přípravek Olumiant. Nesmíte dělat obojí.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Olumiant nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Olumiant obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Olumiant užívá

Léčba má být zahájena lékařem zkušeným v diagnostice a léčbě Vašeho stavu. Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Revmatoidní artritida, atopická dermatitida a alopecie areata

Doporučená dávka přípravku je 4 mg jednou denně. Váš lékař Vám může dát nižší dávku, 2 mg jednou denně, zejména pokud jste starší než 75 let nebo pokud je u Vás zvýšené riziko infekce. Pokud bude léčivý přípravek účinkovat dobře, lékař může rozhodnout, že dávka může být snížena.

Pokud máte snížené ledvinné funkce, je doporučená dávka přípravku Olumiant 2 mg jednou denně.

Přípravek Olumiant se užívá ústy. Tabletou spolkněte a zapijte vodou. Tablety můžete užívat s jídlem nebo bez jídla. Abyste si snáze připomněl(a), že máte přípravek Olumiant užít, je vhodné užívat jej vždy ve stejný čas.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Olumiant, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Olumiant, než jste měl(a), kontaktujte svého lékaře. Může se u Vás vyskytnout některý z nežádoucích účinků popsaných v bodu 4.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Olumiant

- Jestliže jste vynechal(a) dávku, užíjte ji ihned, jakmile si vzpomenete.
- Jestliže zapomenete dávku užít po celý den, vynechanou dávku přeskočte a užíjte pouze jednu dávku v následujícím dnu, jako obvykle.
- Nezdvójnasobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Olumiant

Nepřestávejte užívat přípravek Olumiant, pokud Vám to neřekne Váš lékař.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Infekce, jako je pásový opar a zápal plic, které mohou postihnout až 1 z 10 osob:

Okamžitě informujte svého lékaře nebo vyhledejte lékařskou pomoc, pokud se u Vás vyskytnou následující příznaky, které mohou být známkou:

- pásového oparu (herpes zoster): bolestivá kožní vyrážka s puchýřky a horečkou (u atopické dermatitidy to bylo velmi vzácné a u alopecia areata méně často)
- zápalu plic: přetrvávající kašel, horečka, dušnost a únava (u atopické dermatitidy a u alopecia areata méně často)

Závažný zápal plic a závažný pásový opar byly méně časté

Další nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- krční a nosní infekce
- vysoké hladiny tuků v krvi (cholesterolu) zjištěné vyšetřením krve

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- opary (herpes simplex)
- infekce způsobující žaludeční nevolnost nebo průjem (gastroenteritida)
- močové infekce
- vysoký počet krevních destiček (buněk účastnících se srážení krve) zjištěný vyšetřením krve (u atopické dermatitidy a u alopecia areata méně často)
- bolest hlavy
- žaludeční nevolnost (pocit na zvracení; u atopické dermatitidy méně často)
- bolest žaludku (u alopecia areata byla méně častá)
- vysoké hladiny jaterních enzymů zjištěné vyšetřením krve (u atopické dermatitidy méně často)
- vyrážka
- akné (u atopické dermatitidy méně často)

- zvýšení hladin enzymu zvaného kreatinkináza zjištěné vyšetřením krve (u revmatoidní artritidy méně často)
- zánět (otok) vlasových folikulů, zejména v oblasti vlasové pokožky hlavy, spojený s opětovným růstem vlasů (pozorovaný u alopecia areata)

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- nízký počet bílých krvinek (neutrofilů), zjištěný vyšetřením krve
- vysoké hladiny tuků v krvi (triglyceridů), zjištěné vyšetřením krve
- vysoké hladiny jaterních enzymů, zjištěné vyšetřením krve (u alopecia areata byly časté)
- přírůstek na váze
- otok obličeje
- kopřivka
- krevní sraženiny v plicních cévách
- krevní sraženiny v žilách nohou nebo pánve, nazývané hluboká žilní trombóza (HŽT)
- divertikulitida (bolestivý zánět malých výchlipek sliznice střev)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Olumiant uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchování.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Olumiant obsahuje

- Léčivou látkou je baricitinibum. Jedna tableta obsahuje baricitinibum 2 nebo 4 miligramy.
- Dalšími složkami jsou: mikrokrystalická celulóza, sodná sůl kroskarmelózy (viz bod 2 „Olumiant obsahuje sodík“, magnesium-stearát, mannitol, červený oxid železitý (E172), sójový lecithin (E322), makrogol, polyvinylalkohol, mastek a oxid titaničitý (E171).

Jak přípravek Olumiant vypadá a co obsahuje toto balení

Olumiant 2 mg potahované tablety jsou světle růžové podlouhlé tablety 9 x 7,5 mm, s nápisem „Lilly“ na jedné straně a „2“ na druhé straně.

Olumiant 4 mg potahované tablety jsou středně sytě růžové zaoblené tablety 8,5 mm s nápisem „Lilly“ na jedné straně a „4“ na druhé straně.

Tablety jsou zaoblené a mají vyhloubené strany, aby se daly snáze uchopit.

Olumiant 2 mg a 4 mg jsou k dispozici v blistrových baleních po 14, 28, 35, 56, 84 a 98 tabletách

v kalendářových blistrech a 28 x 1 a 84 x 1 tableta v perforovaných jednodávkových blistrech. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ, Utrecht, Nizozemsko.

Výrobce: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Španělsko.

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.

Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Bude vložen QR kód + www.olumiant.eu

Oddělte prosím, tuto část příbalové informace a noste ji stále u sebe.

<p>Informace pro pacienta o přípravku OLUMIANT (baricitinib)</p> <p>Tento text obsahuje důležité informace, které potřebujete znát před zahájením a během léčby přípravkem Olumiant.</p> <p>Noste tento krátký přehled u sebe a ukažte jej zdravotnickým pracovníkům, kteří o Vás pečují.</p> <p>Vaše jméno:</p> <hr/> <p>Jméno lékaře (který předepsal Olumiant):</p> <hr/> <p>Telefonní číslo lékaře:</p> <hr/>	<p><u>Těhotenství:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Neužívejte Olumiant, jste-li těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná.• Během léčby přípravkem Olumiant (a po dobu jednoho týdne po jejím ukončení) používejte spolehlivou antikoncepci.• Pokud otěhotníte (nebo chcete otěhotnět), sdělte to ihned svému lékaři. <p><u>Infekce:</u></p> <p>Olumiant může způsobit zhoršení existující infekce nebo zvýšit pravděpodobnost onemocnění novou infekcí nebo zvýšit pravděpodobnost reaktivace virů. Informujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás vyskytnou příznaky infekce, jako jsou:</p> <ul style="list-style-type: none">• Horečka, nehojící se rány, pocit únavy větší než obvykle nebo problémy s chrupem.• Kašel, který neustupuje, noční pocení a úbytek na váze. Mohou to být příznaky tuberkulózy (infekčního onemocnění plic).• Bolestivá kožní vyrážka s puchýřky. Může to být příznak infekčního onemocnění pásovým oparem. <p><u>Tuky v krvi:</u></p> <p>Může se stát, že Váš lékař Vám během léčby přípravkem Olumiant bude kontrolovat hladinu tuků v krvi (např. cholesterolu).</p> <p><u>Krevní sraženiny:</u></p> <p>Olumiant může způsobovat vznik krevní sraženiny v noze, která může putovat do plic. Neprodleně informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví některý z následujících příznaků:</p> <ul style="list-style-type: none">• Otok nebo bolest jedné nohy• Teplo nebo zčervenání jedné nohy• Nezvyklá dušnost• Rychlé dýchání• Bolest na hrudi
--	--