

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Olumiant 2 mg comprimés pelliculés
Olumiant 4 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Olumiant 2 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 2 mg de baricitinib.

Olumiant 4 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 4 mg de baricitinib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Olumiant 2 mg comprimés pelliculés

Comprimé oblong de 9,0 x 7,5 mm, de couleur rose pâle, avec la mention « Lilly » gravée sur une face et le chiffre « 2 » gravé sur l'autre face.

Olumiant 4 mg comprimés pelliculés

Comprimé rond de 8,5 mm, de couleur rose moyen, avec la mention « Lilly » gravée sur une face et le chiffre « 4 » gravé sur l'autre face.

Le comprimé est doté d'une zone en creux de chaque côté.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Polyarthrite rhumatoïde

Olumiant est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs). Olumiant peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 pour les données sur les différentes associations).

Dermatite atopique

Olumiant est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles Olumiant est indiqué.

Posologie

Polyarthrite rhumatoïde

La dose recommandée d'Olumiant est de 4 mg une fois par jour. Une dose de 2 mg une fois par jour convient aux patients de 75 ans et plus et éventuellement aux patients ayant des antécédents d'infections chroniques ou récurrentes. Une dose de 2 mg une fois par jour peut être également envisagée pour les patients dont l'activité de la maladie est contrôlée durablement avec la dose de 4 mg une fois par jour et qui sont éligibles à une diminution de la dose (voir rubrique 5.1).

Dermatite atopique

La dose recommandée d'Olumiant est de 4 mg une fois par jour. Une dose de 2 mg une fois par jour convient aux patients de 75 ans et plus et éventuellement aux patients ayant des antécédents d'infections chroniques ou récurrentes. Une dose de 2 mg une fois par jour peut être également envisagée pour les patients dont l'activité de la maladie est contrôlée durablement avec la dose de 4 mg une fois par jour et qui sont éligibles à une diminution de la dose (voir rubrique 5.1).

Olumiant peut être utilisé avec ou sans corticoïde topique. L'efficacité d'Olumiant peut être améliorée lorsqu'associé aux corticoïdes topiques (voir rubrique 5.1). Il est possible d'utiliser des inhibiteurs topiques de la calcineurine, mais ils doivent être réservés aux zones sensibles uniquement, telles que le visage, le cou, les zones intertrigineuses et les parties génitales.

L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients qui ne présentent pas un bénéfice thérapeutique après 8 semaines de traitement.

Initiation du traitement

Le traitement ne doit pas être instauré chez des patients ayant un nombre absolu de lymphocytes inférieur à $0,5 \times 10^9$ cellules/L, un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1×10^9 cellules/L, ou un taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dL. Le traitement peut être instauré une fois que ces valeurs se sont améliorées au-delà de ces limites (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Chez les patients ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 mL/min, la dose recommandée est de 2 mg une fois par jour. L'administration d'Olumiant n'est pas recommandée chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée. L'administration d'Olumiant n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

Co-administration avec des inhibiteurs de l'OAT3

La dose recommandée est de 2 mg une fois par jour chez les patients traités par des inhibiteurs du transporteur d'anion organique de type 3 (OAT3) à fort potentiel d'inhibition, comme le probénécide (voir rubrique 4.5).

Personnes âgées

L'expérience clinique chez les patients âgés de 75 ans et plus est très limitée ; chez ces patients, une dose initiale de 2 mg est appropriée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Olumiant chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Olumiant doit être pris une fois par jour avec ou sans aliments et peut être pris à tout moment de la journée.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Grossesse (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Infections

Le baricitinib est associé à une augmentation du taux d'infections par rapport au placebo, notamment des infections des voies respiratoires supérieures (voir rubrique 4.8). Dans les études cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde, l'association avec le méthotrexate a entraîné une augmentation de la fréquence des infections par rapport au traitement par baricitinib en monothérapie chez les patients naïfs de tout traitement.

Les risques et les bénéfices d'un traitement par Olumiant doivent être pris en considération avant l'instauration du traitement chez les patients présentant des infections actives, chroniques ou récurrentes (voir rubrique 4.2). En cas de survenue d'une infection, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite et le traitement par Olumiant doit être temporairement interrompu si le patient ne répond pas à un traitement standard. Le traitement par Olumiant ne doit pas être réinstauré avant guérison de l'infection.

Tuberculose

Un dépistage de la tuberculose (TB) doit être effectué chez les patients avant le début du traitement par Olumiant. Olumiant ne doit pas être administré aux patients ayant une TB active. Un traitement anti-TB doit être envisagé avant l'instauration du traitement par Olumiant chez les patients ayant une TB latente, non traitée auparavant.

Anomalies hématologiques

Un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1×10^9 cellules/L et un nombre absolu de lymphocytes inférieur à $0,5 \times 10^9$ cellules/L ont été rapportés chez moins de 1 % des patients dans les études cliniques. Un taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dL a été rapporté chez moins de 1 % des patients dans les études cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde.

Le traitement ne doit pas être instauré, ou doit être temporairement interrompu, chez les patients ayant un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1×10^9 cellules/L, un nombre absolu de lymphocytes inférieur à $0,5 \times 10^9$ cellules/L ou un taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dL observés lors d'analyses réalisées en routine (voir rubrique 4.2).

Le risque de lymphocytose est augmenté chez les personnes âgées présentant une polyarthrite rhumatoïde. De rares cas de troubles lymphoprolifératifs ont été signalés.

Réactivation virale

Des réactivations virales, dont des cas de réactivation de virus herpétiques (par exemple, zona, *Herpes simplex*), ont été rapportées dans les études cliniques (voir rubrique 4.8). Dans les études cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde, le zona a été rapporté plus fréquemment chez les patients âgés de 65 ans et plus ayant déjà été traités à la fois par des DMARDs biologiques et conventionnels. Si un

patient développe un zona, le traitement par Olumiant doit être temporairement interrompu jusqu'à la résolution de l'épisode.

Un dépistage des hépatites virales doit être effectué avant de débiter un traitement par Olumiant, conformément aux recommandations cliniques. Les patients présentant des signes d'hépatites B ou C actives ont été exclus des études cliniques. Les patients, qui présentaient des anticorps contre le virus de l'hépatite C, mais pas d'ARN de ce virus, ont été autorisés à participer. Les patients ayant des anticorps dirigés contre les antigènes de surface et contre la nucléocapside du virus de l'hépatite B, sans présence d'antigène de surface du virus de l'hépatite B, ont également été autorisés à participer ; une surveillance étroite par mesure de l'expression de l'ADN du virus de l'hépatite B (VHB) doit être mise en place chez ces patients. En cas de détection de l'ADN du VHB, un hépatologue doit être consulté pour déterminer si l'interruption du traitement est justifiée.

Vaccination

On ne dispose d'aucune donnée concernant la réponse après vaccination par des vaccins vivants chez les patients traités par baricitinib. L'utilisation de vaccins vivants, atténués, n'est pas recommandée pendant ou juste avant le traitement par Olumiant. Avant d'initier un traitement par Olumiant, il est recommandé que tous les patients mettent à jour toutes leurs vaccinations en accord avec les recommandations vaccinales actuelles.

Paramètres lipidiques

Des augmentations dose-dépendantes des paramètres lipidiques sanguins ont été rapportées chez des patients traités par baricitinib par rapport au placebo (voir rubrique 4.8). Les élévations du LDL-cholestérol ont été réversibles sous statines et sont revenues aux taux avant mise sous traitement. Les paramètres lipidiques doivent être évalués environ 12 semaines après le début du traitement par Olumiant et par la suite, les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations cliniques internationales relatives à la gestion des dyslipidémies. L'impact de ces élévations des paramètres lipidiques sur la morbi-mortalité cardiovasculaire n'a pas été déterminé.

Élévations des transaminases hépatiques

Des augmentations dose-dépendantes de l'activité de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) sanguines ont été rapportées chez les patients traités par baricitinib par rapport à ceux sous placebo (voir rubrique 4.8). Des augmentations de l'ALAT et de l'ASAT à un niveau supérieur ou égal à 5 et 10 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été rapportées chez moins de 1 % des patients au cours des études cliniques. Dans les études cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde chez les patients naïfs de tout traitement, l'association de baricitinib avec le méthotrexate a entraîné une augmentation de la fréquence des élévations des transaminases hépatiques par rapport au baricitinib en monothérapie (voir rubrique 4.8).

Si des augmentations de l'ALAT ou de l'ASAT sont observées pendant la prise en charge de routine des patients et qu'une lésion hépatique d'origine médicamenteuse est suspectée, le traitement par Olumiant doit être temporairement interrompu jusqu'à ce que ce diagnostic soit exclu.

Affections malignes

Le risque d'affections malignes, y compris de lymphome, est accru chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Des médicaments immunomodulateurs peuvent augmenter le risque d'affections malignes, y compris de lymphome. Les données cliniques sont insuffisantes pour évaluer l'incidence potentielle des affections malignes après une exposition au baricitinib. Des évaluations de sécurité à long terme sont en cours.

Thrombo-embolies veineuses

Des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP) ont été rapportées chez des patients recevant baricitinib. Olumiant doit être utilisé avec précaution chez les patients avec des facteurs de risque de TVP/EP, tels qu'un âge élevé, une obésité, un antécédent médical de TVP/EP, ou chez les patients faisant l'objet d'une intervention chirurgicale et d'une immobilisation. Si des signes cliniques de TVP/EP apparaissent, le traitement par Olumiant doit être arrêté et une évaluation médicale des patients doit être effectuée rapidement suivie d'une prise en charge thérapeutique appropriée.

Surveillance des paramètres biologiques

Tableau 1. Paramètres biologiques et recommandations de surveillance

Analyse en laboratoire	Action	Recommandation de surveillance
Paramètres lipidiques	Les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations cliniques internationales relatives à la gestion des dyslipidémies.	12 semaines après l'instauration du traitement, puis conformément aux recommandations cliniques internationales relatives à la gestion des dyslipidémies
Nombre absolu de polynucléaires neutrophiles	Le traitement doit être interrompu si le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles est inférieur à 1×10^9 cellules/L, et peut être réinstauré une fois que ce nombre est revenu à une valeur supérieure à 1×10^9 cellules/L.	Avant l'instauration du traitement, puis conformément à la prise en charge de routine du patient
Nombre absolu des lymphocytes	Le traitement doit être interrompu si le nombre absolu de lymphocytes est inférieur à $0,5 \times 10^9$ cellules/L, et peut être réinstauré une fois que ce nombre est revenu à une valeur supérieure à $0,5 \times 10^9$ cellules/L.	
Hémoglobine (Hb)	Le traitement doit être interrompu si le taux d'Hb est inférieur à 8 g/dL, et peut être repris une fois ce taux supérieur à 8 g/dL.	
Transaminases hépatiques	Le traitement doit être temporairement interrompu si une atteinte hépatique d'origine médicamenteuse est suspectée.	

Médicaments immunosuppresseurs

L'association avec des DMARDs biologiques, des immunomodulateurs biologiques ou d'autres inhibiteurs de Janus kinases (JAK) n'est pas recommandée, un risque d'immunosuppression supplémentaire ne pouvant être exclu.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, les données relatives à l'utilisation du baricitinib en association avec des médicaments immunosuppresseurs puissants (tels que l'azathioprine, le tacrolimus, la ciclosporine) sont limitées et ces associations doivent être utilisées avec précaution (voir rubrique 4.5).

Dans la dermatite atopique, l'association avec la ciclosporine ou d'autres immunosuppresseurs puissants n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Hypersensibilité

Depuis la commercialisation, des cas d'hypersensibilité médicamenteuse associés à l'administration d'Olumiant ont été rapportés. En cas de réaction allergique grave ou anaphylactique, le traitement par baricitinib doit être immédiatement interrompu.

Diverticulite

Des épisodes de diverticulite et de perforation gastro-intestinale ont été rapportés lors d'études cliniques et dans les données issues de la pharmacovigilance. Le baricitinib doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'une affection diverticulaire, et tout particulièrement chez les patients traités de façon chronique par des traitements médicamenteux concomitants qui sont associés à un risque accru de diverticulite : médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, corticostéroïdes et opioïdes. Les patients présentant une nouvelle apparition de signes et symptômes abdominaux doivent faire l'objet d'une évaluation rapide de façon à pouvoir poser un diagnostic précoce de diverticulite ou de perforation gastro-intestinale.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire, qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacodynamiques

Médicaments immunosuppresseurs

L'association avec des DMARDs biologiques, des immunomodulateurs biologiques ou d'autres inhibiteurs des JAK n'a pas été étudiée. Dans la polyarthrite rhumatoïde, l'utilisation du baricitinib en association avec des médicaments immunosuppresseurs puissants, tels que l'azathioprine, le tacrolimus ou la ciclosporine, était limitée dans les études cliniques évaluant le baricitinib, et un risque d'immunosuppression supplémentaire ne peut être exclu. Dans la dermatite atopique, l'association avec la ciclosporine ou d'autres immunosuppresseurs puissants n'a pas été étudiée et n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Impact potentiel d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du baricitinib

Transporteurs

In vitro, le baricitinib est un substrat pour le transporteur d'anions organiques (OAT) de type 3, la glycoprotéine-P (Pgp), la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) et la protéine MATE 2-K (Multidrug and toxic extrusion protein). Dans une étude de pharmacologie clinique, l'administration de probénécide (un inhibiteur de l'OAT3 à fort potentiel d'inhibition) a donné lieu à une augmentation d'environ 2 fois de l'AUC_(0-∞), sans changement du t_{max} ou de la C_{max} du baricitinib. Par conséquent, la dose de 2 mg une fois par jour est recommandée chez les patients prenant des inhibiteurs de l'OAT3 à fort potentiel d'inhibition, comme le probénécide (voir rubrique 4.2). Aucune étude de pharmacologie clinique n'a été réalisée avec des inhibiteurs de l'OAT3 à potentiel d'inhibition plus faible. Le promédicament léflunomide se transforme rapidement en tétriflunomide qui est un faible inhibiteur de l'OAT3 et qui peut donc conduire à une augmentation de l'exposition au baricitinib. Etant donné qu'aucune étude d'interaction dédiée n'a été réalisée, l'utilisation concomitante de léflunomide ou de tétriflunomide avec le baricitinib doit être faite avec précaution. L'administration concomitante des inhibiteurs d'OAT3 ibuprofène et diclofénac pourrait conduire à une augmentation de l'exposition au baricitinib, cependant leur potentiel d'inhibition de l'OAT3 est inférieur comparé à celui du probénécide, une interaction cliniquement pertinente n'est donc pas attendue. La co-administration de baricitinib et de ciclosporine (inhibiteur de Pgp/BCRP) ou de méthotrexate (substrat de plusieurs transporteurs, incluant OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 et MRP4) n'a donné lieu à aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition au baricitinib.

Enzymes du cytochrome P450

In vitro, le baricitinib est un substrat de l'enzyme du cytochrome P450 (CYP) 3A4, bien que moins de 10 % de la dose soit métabolisés par oxydation. Dans les études de pharmacologie clinique, la co-administration de baricitinib et de kétoconazole (puissant inhibiteur du CYP3A) n'a donné lieu à aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du baricitinib. La co-administration de baricitinib et de fluconazole (inhibiteur modéré des CYP3A/CYP2C19/CYP2C9) ou de rifampicine (puissant inducteur du CYP3A) n'a donné lieu à aucun changement cliniquement significatif de l'exposition au baricitinib.

Agents modificateurs du pH gastrique

L'élévation du pH gastrique par l'oméprazole n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition au baricitinib.

Impact potentiel du baricitinib sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Transporteurs

In vitro, le baricitinib n'est pas un inhibiteur de l'OAT1, l'OAT2, l'OAT3, du transporteur de cations organiques (OCT) 2, de l'OATP1B1, l'OATP1B3, des protéines BCRP, MATE1 et MATE2-K à des concentrations cliniquement pertinentes. Baricitinib est potentiellement un inhibiteur cliniquement pertinent de l'OCT1, cependant il n'y a actuellement aucun substrat sélectif de l'OCT1 connu avec lequel des interactions cliniquement significatives peuvent être prévues. Dans les études de pharmacologie clinique, aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition n'a été observé lorsque le baricitinib était co-administré avec de la digoxine (substrat de la Pgp) ou du méthotrexate (substrat de plusieurs transporteurs).

Enzymes du cytochrome P450

Dans les études de pharmacologie clinique, la co-administration de baricitinib avec des substrats du CYP3A simvastatine, éthinylestradiol ou lévonorgestrel, n'a donné lieu à aucun changement cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de ces médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il a été démontré que la voie JAK/STAT est impliquée dans l'adhésion et la polarité cellulaires qui peuvent affecter le développement embryonnaire précoce. On ne dispose pas de données adéquates sur l'utilisation du baricitinib chez les femmes enceintes. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le baricitinib a été tératogène chez les rats et les lapins. Les études chez l'animal montrent que le baricitinib pourrait avoir un effet indésirable sur le développement osseux *in utero* à des doses plus élevées.

Olumiant est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au moins 1 semaine après l'arrêt du traitement. Si une patiente débute une grossesse pendant le traitement par Olumiant, les parents doivent être informés du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ignore si le baricitinib/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence une excrétion du baricitinib dans le lait (voir rubrique 5.3).

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu et Olumiant ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement par Olumiant en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Les études chez les animaux suggèrent que le traitement par baricitinib pourrait potentiellement diminuer la fertilité des femelles pendant le traitement, mais aucun effet sur la spermatogénèse des mâles n'a été observé (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Olumiant n'a aucun effet ou a un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Dans les études cliniques contrôlées *versus* placebo portant sur la polyarthrite rhumatoïde, jusqu'à 16 semaines, les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés qui sont survenus chez au moins 2 % des patients traités par Olumiant en monothérapie ou en association avec des DMARDs conventionnels synthétiques, ont été l'augmentation du LDL-cholestérol (33,6 %), les infections des voies respiratoires supérieures (14,7 %) et les céphalées (3,8 %). Les infections signalées avec un traitement par Olumiant comprennent le zona (1,4 %).

Dans les études cliniques contrôlées *versus* placebo portant sur la dermatite atopique, jusqu'à 16 semaines, les EI les plus fréquemment rapportés qui sont survenus chez au moins 2 % des patients traités par Olumiant en monothérapie ou en association avec des corticoïdes topiques, ont été similaires à ceux observés dans la polyarthrite rhumatoïde, sauf pour l'augmentation du LDL-cholestérol (13,2 %) et pour l'*Herpes simplex* (6,1 %). Chez les patients traités par baricitinib dans les études cliniques sur la dermatite atopique, la fréquence du zona a été très rare.

Liste tabulée des effets indésirables

Polyarthrite rhumatoïde

Au total, 3 770 patients ont été traités par Olumiant au cours des études cliniques dans la polyarthrite rhumatoïde, ce qui représente une exposition de 10 127 patients-années. Parmi ces patients, 2 960 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ont été exposés à Olumiant pendant au moins un an.

Sept études contrôlées *versus* placebo ont été intégrées (1 142 patients traités par 4 mg une fois par jour et 1 215 patients sous placebo) pour évaluer la sécurité d'Olumiant en comparaison au placebo jusqu'à 16 semaines après l'instauration du traitement.

Dermatite atopique

Au total, 2 531 patients ont été traités par Olumiant au cours des études cliniques dans la dermatite atopique, ce qui représente une exposition de 2 247 patients-années. Parmi ces patients, 1 106 patients atteints de dermatite atopique ont été exposés à Olumiant pendant au moins un an.

Cinq études contrôlées *versus* placebo ont été intégrées (489 patients traités par 4 mg une fois par jour et 743 patients sous placebo) pour évaluer la sécurité d'Olumiant en comparaison au placebo jusqu'à 16 semaines après l'instauration du traitement.

Tableau 2. Effets indésirables

Fréquence estimée : Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$). Les fréquences présentées dans le Tableau 2 reposent sur l'intégration des données pour les indications, polyarthrite rhumatoïde et dermatite atopique, sauf mention contraire. Lorsque des différences notables de fréquence ont été observées dans une seule indication, elles sont présentées dans les notes sous le tableau.

Classe de système d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations	Infections des voies respiratoires supérieures	Zona ^b <i>Herpes simplex</i> Gastroentérite Infections urinaires Pneumonie ^d	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Thrombocytose >600 x 10 ⁹ cellules/L ^{a, d}	Neutropénie <1 x 10 ⁹ cellules/L ^a
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypercholestérolémie ^a		Hypertriglycémie ^a
Affections du système nerveux		Céphalées	
Affections gastro-intestinales		Nausées ^d Douleurs abdominales	Diverticulite
Affections hépatobiliaires		Élévation de l'ALAT ≥ 3 x LSN ^{a, d}	Élévation de l'ASAT ≥ 3 x LSN ^a
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption cutanée Acné ^c	
Affections du système immunitaire			Gonflement du visage, Urticaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Embolie pulmonaire
Affections vasculaires			Thrombose veineuse profonde
Investigations		Élévation de la créatine phosphokinase > 5 x LSN ^{a, c}	Prise de poids

^a Inclut les variations biologiques détectées pendant la surveillance réalisée en routine (voir texte ci-dessous).

^b La fréquence du zona repose sur les études cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde.

^c La fréquence de l'acné et de l'élévation de la créatine phosphokinase > 5 x LSN repose sur les études cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde et la dermatite atopique regroupées. Chez les patients traités par baricitinib dans les études cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde, ces événements ont été peu fréquents.

^d La fréquence des pneumonies, des thrombocytoses > 600 x 10⁹ cellules/L, des nausées et des ALAT ≥ 3 x LSN repose sur les études cliniques sur la polyarthrite rhumatoïde et la dermatite atopique regroupées. Chez les patients traités par baricitinib dans les études cliniques sur la dermatite atopique, ces événements ont été peu fréquents.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Affections gastro-intestinales

Pendant 52 semaines, chez les patients naïfs de tout traitement des études cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde, la fréquence des nausées a été plus élevée avec l'association du méthotrexate avec Olumiant (9,3 %) qu'avec le méthotrexate seul (6,2 %) ou Olumiant seul (4,4 %). Les nausées ont été plus fréquentes pendant les 2 premières semaines de traitement. Dans les études cliniques

portant sur la dermatite atopique, jusqu'à 16 semaines, la fréquence des nausées avec Olumiant était de 0,8 %.

Dans les études contrôlées sur la polyarthrite rhumatoïde, jusqu'à 16 semaines, des douleurs abdominales sont survenues chez 2,1 % des patients traités par Olumiant 4 mg et 1,4 % des patients sous placebo. La fréquence des douleurs abdominales dans les études cliniques sur la dermatite atopique était similaire. Ces cas ont été généralement d'intensité légère et étaient transitoires. Ils n'ont pas été associés à des troubles gastro-intestinaux infectieux ou inflammatoires et n'ont pas entraîné d'interruption du traitement.

Infections

Polyarthrite rhumatoïde

Dans les études contrôlées, jusqu'à 16 semaines, le taux d'incidence de toutes les infections (taux de patients ayant au moins 1 événement pour 100 patients-années d'exposition) a été de 101 avec Olumiant, contre 83 avec le placebo. La plupart des infections étaient d'intensité légère à modérée. Dans les études comprenant les deux doses, des infections ont été rapportées chez 31,9 %, 28,8 % et 24,1 % des patients jusqu'à 16 semaines dans les groupes 4 mg, 2 mg et placebo respectivement. Les taux de déclaration d'EI liés à une infection pour Olumiant par rapport au placebo ont été : infections des voies respiratoires supérieures (14,7 % *versus* 11,7 %), infections urinaires (3,4 % *versus* 2,7 %), gastroentérite (1,6 % *versus* 0,8 %), *Herpes simplex* (1,8 % *versus* 0,7 %) et zona (1,4 % *versus* 0,4 %). Chez les patients naïfs de tout traitement, jusqu'à 52 semaines, la fréquence des infections des voies respiratoires supérieures a été plus élevée avec le traitement associant le méthotrexate et Olumiant (26,0 %) qu'avec le méthotrexate seul (22,9 %) ou Olumiant seul (22,0 %). Le taux d'infections graves avec Olumiant (1,1 %) a été similaire à celui observé avec le placebo (1,2 %). Les infections graves les plus fréquentes sous Olumiant ont été le zona et la cellulite. Le taux d'infections graves est resté stable pendant une exposition à long terme. Le taux d'incidence global d'infections graves dans le programme d'études cliniques a été de 3,2 pour 100 patients-années.

Dermatite atopique

Dans les études contrôlées, jusqu'à 16 semaines, le taux d'incidence de toutes les infections (taux de patients ayant au moins 1 événement pour 100 patients-années d'exposition) a été de 155 avec Olumiant 4 mg, contre 118 avec le placebo. La plupart des infections étaient d'intensité légère à modérée. Des infections ont été rapportées chez 31,5 %, 29,8 % et 24,2 % des patients jusqu'à 16 semaines dans les groupes 4 mg, 2 mg et placebo respectivement. Les pourcentages de patients ayant rapporté des EI liés à une infection pour Olumiant 4 mg en comparaison au placebo ont été : infections des voies respiratoires supérieures (17,5 % *versus* 14,1 %), infections urinaires (2,0 % *versus* 0,8 %), gastroentérite (1,2 % *versus* 0,5 %), *Herpes simplex* (6,1 % *versus* 2,7 %), zona (0 % *versus* 0,3 %) et pneumonie (0 % *versus* 0,1 %). Dans les études cliniques portant sur la dermatite atopique, la fréquence des infections a généralement été similaire à celle observée chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, sauf pour les pneumonies qui ont été peu fréquentes et le zona qui a été très rare. Le nombre d'infections cutanées nécessitant un traitement antibiotique était inférieur avec Olumiant 4 mg (3,4 %) comparativement au placebo (4,4 %). Le même pourcentage de patients atteints d'infections graves a été observé avec Olumiant 4 mg et le placebo (0,6 %). Le taux d'incidence global d'infections graves dans le programme d'études cliniques du baricitinib dans la dermatite atopique a été de 2,1 pour 100 patients-années.

Élévations des transaminases hépatiques

Dans les études cliniques contrôlées portant sur la polyarthrite rhumatoïde, jusqu'à 16 semaines, des élévations de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) supérieures ou égales à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été observées respectivement chez 1,4 % et 0,8 % des patients traités par Olumiant, contre 1,0 % et 0,8 % des patients traités par placebo.

Chez les patients naïfs de tout traitement, l'association d'Olumiant avec des médicaments potentiellement hépatotoxiques, comme le méthotrexate, a entraîné une fréquence accrue de ces

élevations. Jusqu'à 52 semaines, la fréquence des élévations de l'ALAT et de l'ASAT supérieures ou égales à 3 fois la LSN était plus élevée avec l'association de méthotrexate et d'Olumiant (7,5 % et 3,8 %) qu'avec le méthotrexate seul (2,9 % et 0,5 %) ou Olumiant seul (1,9 % et 1,3 %).

Dans les études cliniques contrôlées portant sur la dermatite atopique, jusqu'à 16 semaines, des élévations de l'ALAT et de l'ASAT supérieures ou égales à 3 fois la LSN ont été peu fréquemment observées chez respectivement 0,2 % et 0,5 % des patients traités par Olumiant 4 mg, contre 0,8 % et 0,8 % des patients traités par placebo.

Dans toutes les indications, des augmentations dose-dépendantes de l'activité de l'ALAT et de l'ASAT sanguines ont également été rapportées dans les études étendues à 16 semaines. La plupart des cas d'élévations des transaminases hépatiques étaient asymptomatiques et transitoires. Le schéma et l'incidence de l'élévation d'ALAT/ASAT sont restés stables dans le temps, y compris dans l'étude d'extension à long terme.

Élévations des lipides

Dans les études cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde, le traitement par baricitinib a été associé à des augmentations dose-dépendantes des paramètres lipidiques, incluant le cholestérol total, les triglycérides, le LDL-cholestérol et le HDL-cholestérol. Aucun changement du rapport LDL/HDL n'a été observé. Les élévations ont été observées à 12 semaines et sont restées stables par la suite à une valeur plus élevée que celle observée à l'inclusion, y compris pendant l'étude d'extension à long terme.

Dans les études comprenant les deux doses, une relation dose-effet a été observée avec une augmentation du cholestérol total $\geq 5,17$ mmol/L rapportée chez 48,8 %, 34,7 % et 17,8 % des patients jusqu'à 16 semaines, respectivement dans les groupes 4 mg, 2 mg et placebo.

Les élévations du LDL-cholestérol ont été réversibles sous statines pour revenir aux taux avant mise sous traitement.

Dans les études cliniques portant sur la dermatite atopique, le traitement par baricitinib a été associé à des augmentations des paramètres lipidiques, incluant le cholestérol total, le LDL-cholestérol et le HDL-cholestérol. Les élévations ont été observées à 12 semaines et les taux moyens de cholestérol total et de LDL augmentaient jusqu'à la semaine 52. Aucune augmentation du rapport LDL/HDL n'a été observée. Aucune relation dose-effet n'a été observée dans des études contrôlées, jusqu'à 16 semaines pour le cholestérol total, le LDL-cholestérol ou le HDL-cholestérol. Aucune augmentation des triglycérides n'a été observée.

Dans les études contrôlées, jusqu'à 16 semaines, les fréquences suivantes ont été observées pour Olumiant 4 mg *versus* placebo :

- Augmentation du cholestérol total $\geq 5,17$ mmol/L :
 - Polyarthrite rhumatoïde : respectivement 49,1 % *versus* 15,8 %
 - Dermatite atopique : respectivement 20,7 % *versus* 10,0 %
- Augmentation du LDL-cholestérol $\geq 3,36$ mmol/L :
 - Polyarthrite rhumatoïde : respectivement 33,6 % *versus* 10,3 %
 - Dermatite atopique : respectivement 13,2 % *versus* 6,3 %
- Augmentation du HDL-cholestérol $\geq 1,55$ mmol/L :
 - Polyarthrite rhumatoïde : respectivement 42,7 % *versus* 13,8 %
 - Dermatite atopique : respectivement 25,3 % *versus* 14,7 %
- Augmentation des triglycérides $\geq 5,65$ mmol/L :
 - Polyarthrite rhumatoïde : respectivement 0,4 % *versus* 0,5 %
 - Dermatite atopique : respectivement 0,7 % *versus* 0,8 %

Créatine phosphokinase (CPK)

Dans les études contrôlées portant sur la polyarthrite rhumatoïde, jusqu'à 16 semaines, les augmentations des valeurs de la CPK ont été peu fréquentes. Des augmentations significatives ($> 5 \times$ LSN) ont été observées chez 0,8 % des patients traités par Olumiant et 0,3 % des patients ayant

reçu le placebo. Une relation dose-effet a été observée entre la dose et les élévations de la CPK $\geq 5 \times \text{LSN}$ rapportées chez 1,5 %, 0,8 % et 0,6 % des patients à 16 semaines, respectivement dans les groupes 4 mg, 2 mg et placebo. Dans les études contrôlées portant sur la dermatite atopique, jusqu'à 16 semaines, les augmentations des valeurs de la CPK ont été fréquentes et ont été observées chez 3,3 %, 2,5 %, et 1,9 % des patients traités respectivement par Olumiant 4 mg, 2 mg et placebo. Dans toutes les indications, la plupart des augmentations ont été transitoires et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement.

Dans les études cliniques portant sur la polyarthrite rhumatoïde et sur la dermatite atopique, aucun cas de rhabdomyolyse n'a été confirmé. Des élévations de la CPK ont été observées à 4 semaines et sont restées stables à une valeur plus élevée que celle observée à l'inclusion, y compris par la suite pendant l'étude d'extension à long terme.

Neutropénie

Dans les études contrôlées portant sur la polyarthrite rhumatoïde et sur la dermatite atopique, jusqu'à 16 semaines, des diminutions du nombre de polynucléaires neutrophiles en-dessous de 1×10^9 cellules/L sont survenues chez 0,2 % des patients traités par Olumiant contre 0 % des patients ayant reçu le placebo. Aucune corrélation claire n'a été établie entre les baisses du nombre de polynucléaires neutrophiles et la survenue d'infections graves. En revanche, dans les études cliniques, le traitement a été interrompu en cas de découverte d'un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles $< 1 \times 10^9$ cellules/L. Le schéma et l'incidence des diminutions du nombre de polynucléaires neutrophiles sont restés stables dans le temps à une valeur inférieure à celle observée à l'inclusion, y compris pendant l'étude d'extension à long terme.

Thrombocytose

Dans les études contrôlées portant sur la polyarthrite rhumatoïde, jusqu'à 16 semaines, des augmentations du nombre de plaquettes au-dessus de 600×10^9 cellules/L sont apparues chez 2,0 % des patients traités par Olumiant 4 mg et 1,1 % des patients ayant reçu le placebo. Dans les études contrôlées portant sur la dermatite atopique, jusqu'à 16 semaines, des augmentations du nombre de plaquettes au-dessus de 600×10^9 cellules/L sont apparues chez 0,6 % des patients traités par Olumiant 4 mg et 0 % des patients ayant reçu le placebo. Dans les études cliniques portant sur la dermatite atopique, les thrombocytoses ont été peu fréquentes et inférieures à celles observées chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Aucun lien n'a été établi entre l'augmentation du nombre de plaquettes et les effets indésirables de nature thrombotique. Le schéma et l'incidence des augmentations du nombre de plaquettes sont restés stables dans le temps à une valeur plus élevée que celle observée à l'inclusion, y compris pendant l'étude d'extension à long terme.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Des doses uniques jusqu'à 40 mg et des doses multiples jusqu'à 20 mg par jour pendant 10 jours ont été administrées dans le cadre des études cliniques, sans toxicité limitant la dose. Les effets indésirables étaient comparables à ceux observés à des doses plus faibles, et aucune toxicité spécifique n'a été identifiée. Les données pharmacocinétiques d'une dose unique de 40 mg, administrée à des volontaires sains, indiquent que plus de 90 % de la dose administrée devrait être éliminée dans les 24 heures. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient pour détecter l'apparition de signes et de symptômes d'effets indésirables. Les patients développant des effets indésirables doivent recevoir un traitement approprié.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseur sélectif, code ATC : L04AA37

Mécanisme d'action

Le baricitinib est un inhibiteur sélectif et réversible des Janus kinases (JAK) 1 et JAK2. Dans des tests d'activité d'enzymes isolées, le baricitinib a inhibé l'activité de JAK1, JAK2, de la tyrosine kinase 2 et de JAK3 avec des valeurs de CI_{50} de 5,9, 5,7, 53 et > 400 nM respectivement.

Les Janus kinases (JAK) sont des enzymes qui sont impliquées dans la transduction des signaux intracellulaires provenant de récepteurs membranaires pour un certain nombre de cytokines et de facteurs de croissance impliqués dans l'hématopoïèse, l'inflammation et la fonction immunitaire. Dans la voie de signalisation intracellulaire, les JAK phosphorylent et activent des transducteurs de signaux et activateurs de transcription (STATs), qui activent l'expression des gènes dans la cellule. Le baricitinib module ces voies de signalisation par inhibition partielle de l'activité enzymatique de JAK1 et de JAK2, réduisant ainsi la phosphorylation et l'activation des STAT.

Effets pharmacodynamiques

Inhibition de la phosphorylation de STAT3 induite par l'IL-6

L'administration du baricitinib a entraîné une inhibition dose-dépendante de la phosphorylation de STAT3 induite par l'IL-6 dans le sang total de sujets sains, avec une inhibition maximale qui a été observée 2 heures après l'administration de la dose et est revenue à une valeur proche de celle observée à l'inclusion dans les 24 heures.

Immunoglobulines

Les valeurs moyennes d'IgG, d'IgM et d'IgA sériques ont diminué dans les 12 semaines suivant le début du traitement par Olumiant et sont restées stables, à une valeur inférieure à celle observée à l'inclusion, pendant au moins 104 semaines. Chez la plupart des patients, les modifications des immunoglobulines sont restées dans l'intervalle normal de référence.

Lymphocytes

Le nombre absolu moyen de lymphocytes a augmenté dans la semaine suivant l'instauration du traitement par Olumiant, est revenu au même niveau qu'à l'inclusion à la semaine 24, puis est resté stable pendant au moins 104 semaines. Pour la plupart des patients, les modifications du nombre de lymphocytes sont restées dans l'intervalle normal de référence.

Protéine C-réactive

Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, des diminutions de la protéine C-réactive (CRP) sérique ont été observées dès la première semaine de traitement par Olumiant et se sont maintenues pendant toute la durée du traitement.

Créatinine

Dans la polyarthrite rhumatoïde, le baricitinib a induit une augmentation moyenne des taux de créatinine sérique de 3,8 $\mu\text{mol/L}$ après deux semaines de traitement, par rapport au placebo, qui s'est stabilisée par la suite jusqu'à 104 semaines de traitement. Ce phénomène peut être dû à l'inhibition de la sécrétion de créatinine par le baricitinib dans les tubules rénaux. Par conséquent, les estimations du taux de filtration glomérulaire basées sur la créatinine sérique peuvent être légèrement réduites, sans diminution réelle de la fonction rénale ni survenue d'effets indésirables rénaux. Ceci a également été observé dans la dermatite atopique. Dans la dermatite atopique, le baricitinib a été associé à une diminution de la cystatine C (également utilisée pour estimer le débit de filtration glomérulaire) de 0,1 mg/L à la semaine 4, sans autre diminution jusqu'à la semaine 16.

Modèles cutanés in vitro

Dans un modèle de peau humaine *in vitro* traitée avec des cytokines pro-inflammatoires (c'est-à-dire IL-4, IL-13, IL-31), le baricitinib a réduit l'expression de pSTAT3 dans les kératinocytes épidermiques, et a augmenté l'expression de la filaggrine, une protéine qui joue un rôle dans la fonction barrière de la peau et dans la pathogenèse de la dermatite atopique.

Etude des vaccins

L'influence de baricitinib sur la réponse humorale après administration de vaccins inactivés a été évaluée chez 106 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sous traitement stable par baricitinib 2 ou 4 mg, recevant des vaccins inactivés contre le pneumocoque ou contre le tétanos. La majorité de ces patients (n = 94) était co-traitée avec méthotrexate. Pour la population totale, la vaccination contre le pneumocoque a entraîné une réponse humorale de type IgG satisfaisante chez 68 % (IC 95 % : 58,4 % ; 76,2 %) des patients. Chez 43,1 % (IC 95 % : 34,0 % ; 52,8 %) des patients, une réponse humorale de type IgG satisfaisante au vaccin contre le tétanos a été atteinte.

Efficacité clinique

Polyarthrite rhumatoïde

L'efficacité et la sécurité d'Olumiant administré une fois par jour ont été évaluées dans 4 études de phase III multicentriques, randomisées, en double-aveugle chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde active, modérée à sévère, diagnostiquée conformément aux critères ACR/EULAR 2010 (voir Tableau 3). Les patients de plus de 18 ans pouvaient participer à ces études. La présence d'au moins 6 articulations douloureuses et 6 articulations gonflées était requise à l'inclusion. Tous les patients arrivés au terme de ces études étaient éligibles pour participer à une étude d'extension à long terme et recevoir jusqu'à 4 ans de traitement.

L'étude clinique RA-BEGIN chez les patients naïfs de méthotrexate fournit des informations supplémentaires dans la population-cible de patients ayant une réponse inadéquate ou une intolérance à d'autres DMARDs (voir rubrique 4.1).

Tableau 3. Synthèse des études cliniques

Nom de l'étude (Durée)	Population (Nombre)	Bras de traitement	Synthèse des principales mesures de résultat
RA-BEGIN (52 semaines)	Naïfs de MTX ¹ (584)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg 1x/j • Olumiant 4 mg 1x/j + MTX • MTX 	<ul style="list-style-type: none"> • Critère principal : ACR20 à la semaine 24 • Capacité fonctionnelle (HAQ-DI) • Progression radiographique (mTSS) • Faible activité de la maladie et rémission (SDAI)
RA-BEAM (52 semaines)	MTX-RI ² (1 305)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg 1x/j • Adalimumab 40 mg SC 1 sem./2 • Placebo <p>Tous les patients étaient sous MTX en traitement de fond</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Critère principal : ACR20 à la semaine 12 • Capacité fonctionnelle (HAQ-DI) • Progression radiographique (mTSS) • Faible activité de la maladie et rémission (SDAI) • Raideur articulaire matinale
RA-BUILD (24 semaines)	DMARD conventionnel el-RI ³ (684)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg 1x/j • Olumiant 2 mg 1x/j • Placebo <p>Sous DMARDs conventionnels en traitement de fond⁵, si l'administration du DMARD conventionnel était stable à l'entrée dans l'étude</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Critère principal : ACR20 à la semaine 12 • Capacité fonctionnelle (HAQ-DI) • Faible activité de la maladie et rémission (SDAI) • Progression radiographique (mTSS) • Raideur articulaire matinale
RA-BEACON (24 semaines)	TNF-RI ⁴ (527)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg 1x/j • Olumiant 2 mg 1x/j • Placebo <p>Sous DMARDs conventionnels en traitement de fond⁵</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Critère principal : ACR20 à la semaine 12 • Capacité fonctionnelle (HAQ-DI) • Faible activité de la maladie et rémission (SDAI)

Abréviations : 1x/j = une fois par jour ; 1 sem./2 = une semaine sur 2 ; SC = sous-cutané ; ACR = American College of Rheumatology ; SDAI = Simplified Disease Activity Index (version simplifiée de l'indice d'activité de la maladie) ; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index (questionnaire d'évaluation de l'état de santé utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde) ; mTSS = Score Total de Sharp modifié

¹ Patients ayant reçu moins de 3 administrations de méthotrexate (MTX) ; naïfs de traitement par d'autres DMARDs conventionnels ou biologiques

² Patients ayant eu une réponse inadéquate au MTX (+/- d'autres DMARDs conventionnels) ; naïfs de traitement biologique

³ Patients ayant eu une réponse inadéquate ou étant intolérant à au moins 1 DMARD conventionnel ; naïfs de traitement biologique

⁴ Patients ayant eu une réponse inadéquate ou étant intolérant à au moins 1 DMARD biologique ; incluant au moins un inhibiteur du TNF

⁵ Les DMARDs conventionnels concomitants les plus fréquents étaient MTX, hydroxychloroquine, léflunomide et sulfasalazine

Réponse clinique

Dans toutes les études, les patients traités par Olumiant 4 mg une fois par jour ont montré une réponse ACR20, ACR50 et ACR70 à 12 semaines statistiquement significativement plus élevée comparée au placebo, au MTX ou à l'adalimumab (voir tableau 4). Le délai d'apparition de l'efficacité a été court pour toutes les mesures, avec des réponses significativement plus élevées dès la semaine 1. Des taux de réponse persistants et durables ont été observés, avec des réponses ACR20/50/70 qui se sont maintenues pendant au moins 2 ans, y compris pendant l'étude d'extension à long terme.

Le traitement par Olumiant 4 mg, seul ou en association avec des DMARDs conventionnels, a entraîné des améliorations significatives de toutes les composantes individuelles de la réponse ACR, incluant le

nombre d'articulations douloureuses et gonflées, les évaluations globales du patient et du médecin, l'indice HAQ-DI, l'évaluation de la douleur et la CRP, par rapport au placebo ou au MTX en monothérapie. Dans l'étude RA-BEAM, le traitement par Olumiant a entraîné une amélioration significative des évaluations globales du patient et du médecin, de l'indice HAQ-DI, de l'évaluation de la douleur et de la CRP aux semaines 12, 24 et 52 par rapport à l'adalimumab.

Dans les études cliniques contrôlées versus placebo dans lesquelles le MTX n'était pas requis, 501 patients randomisés dans les groupes baricitinib 2 mg ou 4 mg ont reçu du MTX en traitement de fond, et 303 ont reçu un DMARD conventionnel autre que le MTX (environ la moitié avec le MTX et l'autre moitié sans). Les DMARDs concomitants les plus fréquents chez ces patients étaient le MTX (79 % des patients), l'hydroxychloroquine (19 %), le léflunomide (11 %) et la sulfasalazine (9 %). Aucune différence pertinente concernant l'efficacité et la sécurité n'a été observée dans les sous-groupes définis par type de DMARDs concomitants utilisés en association avec le baricitinib.

Rémission et faible niveau d'activité de la maladie

La proportion de patients atteignant la rémission, définie par un SDAI $\leq 3,3$ et un CDAI $\leq 2,8$, aux semaines 12 et 24, était statistiquement et significativement plus élevée dans le groupe Olumiant 4 mg que dans le groupe placebo ou MTX (tableau 4).

Dans les 4 études, la proportion de patients atteignant un faible niveau d'activité de la maladie ou la rémission (DAS-28 lié à la vitesse de sédimentation DAS28-VS ou DAS-28 lié au dosage ultrasensible de la CRP DAS28-CRP_{us} $\leq 3,2$ et DAS28-VS ou DAS28-CRP_{us} $< 2,6$) aux semaines 12 et 24 était significativement plus élevée dans le groupe Olumiant 4 mg que dans le groupe placebo ou MTX.

Des taux de rémission plus élevés que dans le groupe placebo ont été observés dès la semaine 4. En tenant compte de l'étude d'extension à long terme, les taux de rémission et de faible niveau d'activité de la maladie se sont maintenus pendant au moins 2 ans.

Tableau 4 : Réponse, rémission et capacité fonctionnelle

Étude	RA-BEGIN Patients naïfs de MTX			RA-BEAM Patients MTX-RI			RA-BUILD Patients DMARD conventionnel-RI			RA-BEACON Patients TNF-RI		
	MTX	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	PBO	OLU 4 mg	ADA 40 mg 1 sem./2	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg
N	210	159	215	488	487	330	228	229	227	176	174	177
ACR20 :												
Semaine 12	59 %	79 % ^{***}	77 % ^{***}	40 %	70 % ^{***†}	61 % ^{***}	39 %	66 % ^{***}	62 % ^{***}	27 %	49 % ^{***}	55 % ^{***}
Semaine 24	62 %	77 % ^{**}	78 % ^{***}	37 %	74 % ^{***†}	66 % ^{***}	42 %	61 % ^{***}	65 % ^{***}	27 %	45 % ^{***}	46 % ^{***}
Semaine 52	56 %	73 % ^{***}	73 % ^{***}		71 % ^{††}	62 %						
ACR50 :												
Semaine 12	33 %	55 % ^{***}	60 % ^{***}	17 %	45 % ^{***††}	35 % ^{***}	13 %	33 % ^{***}	34 % ^{***}	8 %	20 % ^{**}	28 % ^{***}
Semaine 24	43 %	60 % ^{**}	63 % ^{***}	19 %	51 % ^{***}	45 % ^{***}	21 %	41 % ^{***}	44 % ^{***}	13 %	23 % [*]	29 % ^{***}
Semaine 52	38 %	57 % ^{***}	62 % ^{***}		56 % [†]	47 %						
ACR70 :												
Semaine 12	16 %	31 % ^{***}	34 % ^{***}	5 %	19 % ^{***†}	13 % ^{***}	3 %	18 % ^{***}	18 % ^{***}	2 %	13 % ^{***}	11 % ^{**}
Semaine 24	21 %	42 % ^{***}	40 % ^{***}	8 %	30 % ^{***†}	22 % ^{***}	8 %	25 % ^{***}	24 % ^{***}	3 %	13 % ^{***}	17 % ^{***}
Semaine 52	25 %	42 % ^{***}	46 % ^{***}		37 %	31 %						
DAS28-hsCRP ≤ 3,2 :												
Semaine 12	30 %	47 % ^{***}	56 % ^{***}	14 %	44 % ^{***††}	35 % ^{***}	17 %	36 % ^{***}	39 % ^{***}	9 %	24 % ^{***}	32 % ^{***}
Semaine 24	38 %	57 % ^{***}	60 % ^{***}	19 %	52 % ^{***}	48 % ^{***}	24 %	46 % ^{***}	52 % ^{***}	11 %	20 % [*]	33 % ^{***}
Semaine 52	38 %	57 % ^{***}	63 % ^{***}		56 % [†]	48 %						
DAS28-VS ≤ 3,2 :												
Semaine 12	15 %	21 %	34 % ^{***}	7 %	24 % ^{***}	21 % ^{***}	7 %	21 % ^{***}	22 % ^{***}	4 %	13 % ^{**}	12 % ^{**}
Semaine 24	23 %	36 % ^{**}	39 % ^{***}	10 %	32 % ^{***}	34 % ^{***}	10 %	29 % ^{***}	32 % ^{***}	7 %	11 %	17 % ^{**}
Semaine 52	27 %	36 %	45 % ^{***}		39 %	36 %						
SDAI ≤ 3,3 :												
Semaine 12	6 %	14 % [*]	20 % ^{***}	2 %	8 % ^{***}	7 % ^{***}	1 %	9 % ^{***}	9 % ^{***}	2 %	2 %	5 %
Semaine 24	10 %	22 % ^{**}	23 % ^{***}	3 %	16 % ^{***}	14 % ^{***}	4 %	17 % ^{***}	15 % ^{***}	2 %	5 %	9 % ^{**}
Semaine 52	13 %	25 % ^{**}	30 % ^{***}		23 %	18 %						
CDAI ≤ 2,8 :												
Semaine 12	7 %	14 % [*]	19 % ^{***}	2 %	8 % ^{***}	7 % ^{**}	2 %	10 % ^{***}	9 % ^{***}	2 %	3 %	6 %
Semaine 24	11 %	21 % ^{**}	22 % ^{**}	4 %	16 % ^{***}	12 % ^{***}	4 %	15 % ^{***}	15 % ^{***}	3 %	5 %	9 % [*]
Semaine 52	16 %	25 % [*]	28 % ^{**}		22 %	18 %						
HAQ-DI Différence minimale cliniquement importante (diminution du score HAQ-DI ≥ 0,30) :												
Semaine 12	60 %	81 % ^{***}	77 % ^{***}	46 %	68 % ^{***}	64 % ^{***}	44 %	60 % ^{***}	56 % ^{**}	35 %	48 % [*]	54 % ^{***}
Semaine 24	66 %	77 % [*]	74 %	37 %	67 % ^{***†}	60 % ^{***}	37 %	58 % ^{***}	55 % ^{***}	24 %	41 % ^{***}	44 % ^{***}
Semaine 52	53 %	65 % [*]	67 % ^{**}		61 %	55 %						

Note : Proportions de répondeurs à chaque repère temporel basées sur ceux initialement randomisés dans le groupe de traitement (N). Les patients ayant arrêté le traitement ou ayant reçu un traitement de secours ont été considérés comme non-répondeurs par la suite.

Abréviations : ADA = adalimumab ; MTX = méthotrexate ; OLU = Olumiant ; PBO = Placebo

* p ≤ 0,05 ; ** p ≤ 0,01 ; *** p ≤ 0,001 versus placebo (versus MTX pour l'étude RA-BEGIN)

† p ≤ 0,05 ; †† p ≤ 0,01 ; ††† p ≤ 0,001 versus adalimumab

Réponse radiographique

L'effet d'Olumiant sur la progression des lésions structurales articulaires a été évalué radiographiquement dans les études RA-BEGIN, RA-BEAM et RA-BUILD, au moyen du Score Total de Sharp modifié (mTSS) et de ses composantes, du score d'érosion et du score de rétrécissement de l'espace articulaire.

Le traitement par Olumiant 4 mg a entraîné une inhibition statistiquement significative de la progression des lésions structurales articulaires (tableau 5). Les analyses des scores d'érosions et du rétrécissement de l'espace articulaire étaient cohérentes avec les scores globaux. La proportion de patients sans progression radiographique (changement mTSS ≤ 0) a été significativement plus élevée dans le groupe Olumiant 4 mg que dans le groupe placebo aux semaines 24 et 52.

Tableau 5. Modifications radiographiques

Étude	RA-BEGIN Patients naïfs de MTX			RA-BEAM Patients sous MTX-RI			RA-BUILD Patients sous DMARDs conventionnels-RI		
	MTX	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	PBO ^a	OLU 4 mg	ADA 40 mg 1 sem./2	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg
Score Total de Sharp modifié, changement moyen depuis l'inclusion :									
Semaine 24	0,61	0,39	0,29*	0,90	0,41***	0,33***	0,70	0,33*	0,15**
Semaine 52	1,02	0,80	0,40**	1,80	0,71***	0,60***			
Score d'érosion, changement moyen depuis l'inclusion :									
Semaine 24	0,47	0,33	0,26*	0,61	0,29***	0,24***	0,47	0,30	0,11**
Semaine 52	0,81	0,55	0,34**	1,23	0,51***	0,42***			
Score de pincement de l'interligne articulaire, changement moyen depuis l'inclusion :									
Semaine 24	0,14	0,06	0,03	0,29	0,12**	0,10**	0,23	0,03*	0,04*
Semaine 52	0,21	0,25	0,06	0,58	0,21***	0,19**			
Proportion de patients sans progression radiographique^b :									
Semaine 24	68 %	76 %	81 %**	70 %	81 %***	83 %***	74 %	72 %	80 %
Semaine 52	66 %	69 %	80 %**	70 %	79 %**	81 %**			

Abréviations : ADA = adalimumab ; MTX = méthotrexate ; OLU = Olumiant ; PBO = Placebo

^a Données avec le placebo à la semaine 52 issues d'une extrapolation linéaire

^b Aucune progression = modification mTSS ≤ 0 .

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ versus placebo (versus MTX pour l'étude RA-BEGIN)

Réponse fonctionnelle et résultats liés à l'état de santé

Le traitement par Olumiant 4 mg, seul ou en association avec des DMARDs conventionnels, a entraîné une amélioration significative de la capacité fonctionnelle par rapport à tous les comparateurs (placebo, MTX, adalimumab), telle que mesurée par l'indice HAQ-DI, aux semaines 12, 24 et 52. La proportion de patients obtenant une amélioration cliniquement significative (HAQ-DI $\geq 0,30$) était également plus élevée avec Olumiant qu'avec le placebo ou le MTX à la semaine 12 (tableau 4). Des améliorations ont été observées dès la semaine 1 et, dans les études RA-BEGIN et RA-BEAM, ces améliorations se sont maintenues jusqu'à 52 semaines.

Le traitement par Olumiant 4 mg, seul ou en association avec des DMARDs conventionnels, a entraîné une amélioration significative de la douleur par rapport à tous les comparateurs (placebo, MTX, adalimumab), mesurée sur une échelle visuelle analogique de 0 à 100, à 12 semaines. Une diminution statistiquement significative de la douleur a été observée dès la semaine 1, et s'est maintenue jusqu'à 52 semaines dans les études RA-BEGIN et RA-BEAM.

Dans les études RA-BEAM et RA-BUILD, le traitement par Olumiant 4 mg a entraîné une amélioration significative de la durée moyenne et de la sévérité de la raideur articulaire matinale par rapport au placebo ou à l'adalimumab, évaluée par des relevés électroniques quotidiens des patients sur 12 semaines.

Dans toutes les études, les patients traités par Olumiant ont rapporté des améliorations de la qualité de vie, mesurée par le score du statut fonctionnel du questionnaire abrégé (Short Form 36) de qualité de vie SF-36 et de la fatigue, mesurée par le score d'évaluation fonctionnelle du traitement des maladies chroniques (FACIT-F, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue).

Olumiant 4 mg versus 2 mg

Les différences d'efficacité entre les doses de 4 mg et de 2 mg ont été les plus marquées dans la population ayant une réponse inadéquate aux DMARDs biologiques-RI (RA-BEACON), dans laquelle des améliorations statistiquement significatives pour certaines composantes de la réponse ACR telles que le nombre d'articulations gonflées, le nombre d'articulations douloureuses et la vitesse de sédimentation (VS) ont été observées dans le groupe Olumiant 4 mg par rapport au groupe placebo à la semaine 24, mais pas dans le groupe Olumiant 2 mg par rapport au groupe placebo. De plus, dans les deux études RA-BEACON et RA-BUILD, le délai d'apparition de l'efficacité a été plus court et l'amplitude de l'effet a été généralement plus importante avec la dose de 4 mg qu'avec celle de 2 mg.

Dans l'étude d'extension à long terme, les patients des études RA-BEAM, RA-BUILD et RA-BEACON ayant atteint un état de faible niveau d'activité de la maladie prolongé ou de rémission (CDAI \leq 10) après au moins 15 mois de traitement avec Olumiant 4 mg une fois par jour, ont été de nouveau randomisés selon un rapport 1:1, en double-aveugle, pour continuer à recevoir la dose de 4 mg une fois par jour ou réduire la dose à 2 mg une fois par jour. La majorité des patients a maintenu un état de faible niveau d'activité de la maladie ou sont restés en rémission selon le score CDAI :

- À la semaine 12 : 234/251 (93 %) ont continué la dose de 4 mg et 207/251 (82 %) ont reçu la dose réduite à 2 mg ($p \leq 0,001$)
- À la semaine 24 : 163/191 (85 %) ont continué la dose de 4 mg et 144/189 (76 %) ont reçu la dose réduite à 2 mg ($p \leq 0,05$)
- À la semaine 48 : 57/73 (78 %) ont continué la dose de 4 mg et 51/86 (59 %) ont reçu la dose réduite à 2 mg ($p \leq 0,05$)

La majorité des patients qui n'a pas conservé un état de faible niveau d'activité de la maladie ou ne sont pas restés en rémission après la réduction de la dose ont pu retrouver le contrôle de la maladie après la réinstauration de la dose de 4 mg.

Dermatite atopique

L'efficacité et la sécurité du baricitinib en monothérapie ou en association avec des corticoïdes topiques (CT) ont été évaluées dans 3 études cliniques de phase III randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, sur 16 semaines (BREEZE-AD1, BREEZE-AD2 et BREEZE-AD7). Les études cliniques ont inclus 1 568 patients atteints d'une dermatite atopique modérée à sévère définie par un score IGA (Investigator's Global Assessment [Évaluation globale de l'investigateur]) \geq 3, un score EASI (Eczema Area and Severity Index [Indice de surface et de sévérité de l'eczéma]) \geq 16, et une atteinte de la surface corporelle (SC) \geq 10 %. Les patients éligibles étaient âgés de plus de 18 ans et avaient présenté auparavant une réponse insuffisante ou une intolérance au traitement par voie topique. Les patients étaient autorisés à recevoir un traitement de secours (comprenant un traitement topique ou systémique) mais étaient dès lors considérés comme non-répondeurs. A l'inclusion de l'étude clinique BREEZE-AD7, tous les patients étaient sous traitement concomitant par corticoïdes topiques et ils étaient autorisés à utiliser des inhibiteurs de la calcineurine par voie topique. Tous les patients ayant terminé ces études étaient éligibles pour participer à une étude d'extension à long terme (BREEZE-AD3) sur une période maximale de 2 ans de traitement continu.

L'étude clinique de phase III, BREEZE-AD4, randomisée, en double-aveugle, contrôlée *versus* placebo, a évalué l'efficacité du baricitinib en association avec des corticoïdes topiques sur 52 semaines chez 463 patients atteints de dermatite atopique modérée à sévère en situation d'échec thérapeutique, d'intolérance ou de contre-indication à la ciclosporine par voie orale.

Caractéristiques à l'inclusion

Dans les études cliniques de phase III contrôlées *versus* placebo (BREEZE-AD1, -AD2, -AD7 et -AD4), dans tous les groupes de traitement, 37 % étaient des femmes, 64 % étaient caucasiens, 31 %

étaient asiatiques et 0,6 % étaient noirs, et la moyenne d'âge des patients était de 35,6 ans. Dans ces études, 42 % à 51 % des patients avaient un score IGA à l'inclusion de 4 (dermatite atopique sévère), et 54 % à 79 % des patients avaient reçu un traitement systémique antérieur pour la dermatite atopique. Le score EASI moyen à l'inclusion allait de 29,6 à 33,5, le score NRS (Numerical Rating Scale [Échelle d'évaluation numérique]) de prurit moyen hebdomadaire à l'inclusion allait de 6,5 à 7,1, le score DLQI (Dermatology Quality of Life Index [Index de qualité de vie en dermatologie]) moyen à l'inclusion allait de 13,6 à 14,9 et le score HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale [Échelle d'évaluation de l'anxiété et de la dépression]) total moyen à l'inclusion allait de 10,9 à 12,1.

Réponse clinique

Études cliniques sur 16 semaines en monothérapie (BREEZE-AD1 et -AD2) et en association avec des corticoïdes topiques (BREEZE-AD7)

Une proportion significativement plus grande de patients randomisés dans les groupes baricitinib 4 mg a atteint une réponse IGA de 0 ou 1 (critère principal), un score EASI-75, ou une amélioration ≥ 4 points du score NRS de prurit comparativement à ceux sous placebo à la semaine 16 (Tableau 6). La Figure 1 montre la variation moyenne en pourcentage par rapport à l'inclusion du score EASI jusqu'à la semaine 16.

Une proportion significativement plus importante de patients randomisés dans les groupes baricitinib 4 mg a atteint une amélioration ≥ 4 points du score NRS de prurit comparativement à ceux sous placebo (dès la première semaine de traitement pour BREEZE-AD1 et AD2, et dès la 2^{ème} semaine pour BREEZE-AD7 ; $p < 0,002$).

Les effets du traitement par sous-groupes de patients (poids, âge, sexe, origine ethnique, sévérité de la maladie et traitement antérieur, y compris immunosuppresseurs) étaient cohérents avec les résultats dans la population globale de l'étude.

Tableau 6. Efficacité du baricitinib à la semaine 16 (FAS^a)

Etude clinique	Monothérapie						En association aux CT		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Groupe de traitement	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO + CT	BARI 2 mg + CT	BARI 4 mg + CT
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
IGA de 0 ou 1, % de répondeurs ^{b, c}	4,8	11,4**	16,8**	4,5	10,6**	13,8**	14,7	23,9	30,6**
EASI-75, % de répondeurs ^c	8,8	18,7**	24,8**	6,1	17,9**	21,1**	22,9	43,1*	47,7**
Score NRS de prurit (amélioration ≥ 4 points), % de répondeurs ^{c, d}	7,2	12,0	21,5**	4,7	15,1**	18,7**	20,2	38,1*	44,0**

BARI = baricitinib ; PBO = Placebo

*statistiquement significatif *versus* placebo sans ajustement pour la multiplicité ; ** statistiquement significatif *versus* placebo avec ajustement pour la multiplicité.

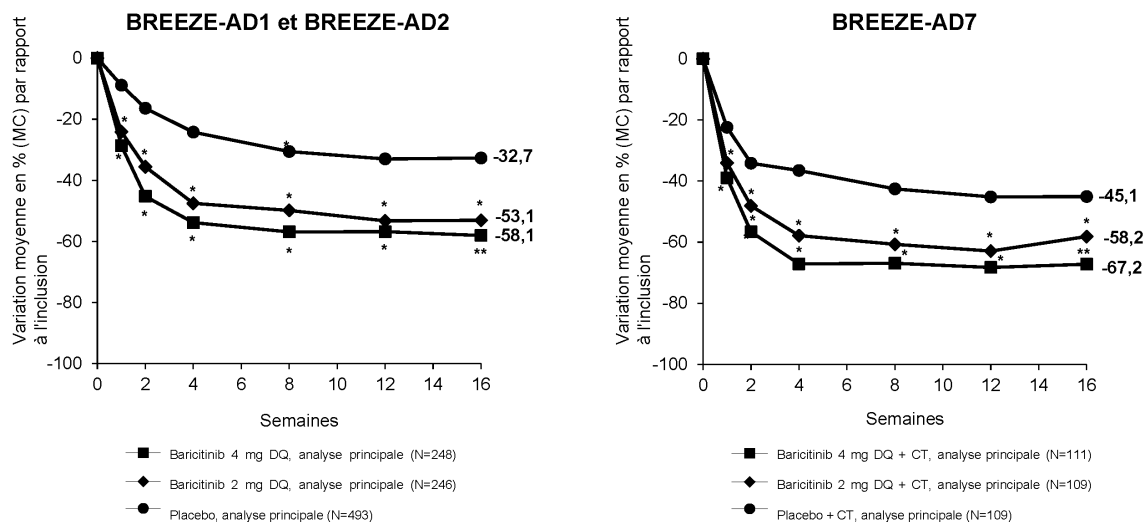
^a La population FAS (Full analysis set [Analyse de la population totale de l'étude]) inclut tous les patients randomisés.

^b Un répondeur est défini comme un patient ayant atteint un score IGA de 0 ou 1 (« blanchi » ou « presque blanchi ») avec une réduction ≥ 2 points sur l'échelle IGA 0-4.

^c Imputation des non-répondeurs : les patients ayant reçu un traitement de secours ou avec des données manquantes ont été considérés comme non-répondeurs.

^d Résultats présentés dans un sous-ensemble de patients éligibles pour évaluation (patients avec un score NRS de prurit ≥ 4 à l'inclusion).

Figure 1. Variation moyenne en pourcentage par rapport à l'inclusion du score EASI (FAS)^a



MC = moindres carrés *statistiquement significatif *versus* placebo sans ajustement pour la multiplicité ; ** statistiquement significatif *versus* placebo avec ajustement pour la multiplicité.

^a La population FAS (Full analysis set) inclut tous les patients randomisés. Les données recueillies après un traitement de secours ou après un arrêt définitif du médicament à l'étude ont été considérées comme manquantes. Les moyennes calculées par la méthode des moindres carrés (MC) proviennent d'analyses du modèle mixte à mesures répétées (MMRM).

Maintien de la réponse

Afin d'évaluer le maintien de la réponse, 1 373 sujets traités par baricitinib pendant 16 semaines dans les études cliniques BREEZE-AD1 (N = 541), BREEZE-AD2 (N = 540) et BREEZE-AD7 (N = 292) étaient éligibles pour participer à une étude d'extension à long terme BREEZE-AD3. Les données sont disponibles sur une durée cumulée maximale de 68 semaines de traitement pour les patients des études BREEZE-AD1 et BREEZE-AD2, et sur une durée cumulée maximale de 32 semaines de traitement pour les patients de l'étude BREEZE-AD7. Une réponse continue a été observée chez les patients ayant au moins une réponse (IGA 0, 1 ou 2) après initiation du baricitinib.

Qualité de vie/Résultats rapportés par le patient dans la dermatite atopique

Dans les deux études en monothérapie (BREEZE-AD1 et BREEZE-AD2) et dans l'étude avec administration concomitante de corticoïdes topiques (BREEZE-AD7), le baricitinib 4 mg a apporté une amélioration significative des résultats rapportés par le patient à 16 semaines comparativement au placebo (voir Tableau 7), notamment sur le score NRS de prurit, le sommeil (score ADSS), les douleurs cutanées (score NRS de douleur cutanée), la qualité de vie (DLQI) et sur les symptômes d'anxiété et de dépression (score HADS) qui n'ont pas été corrigés pour la multiplicité.

Tableau 7. Résultats en termes de qualité de vie/Résultats rapportés par le patient avec le baricitinib en monothérapie et le baricitinib en association avec les corticoïdes topiques à la semaine 16 (FAS)^a

Etude clinique	Monothérapie						En association aux CT		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Groupe de traitement	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO + CT	BARI 2 mg + CT	BARI 4 mg + CT
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
Score ADSS 2 ^{ème} item, ≥ 2 points d'amélioration, % de répondeurs ^{c,d}	12,8	11,4	32,7*	8,0	19,6	24,4*	30,6	61,5*	66,7*
Variation du score NRS de douleur cutanée, moyenne (ET) ^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)
Variation du score DLQI, moyenne (ET) ^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)
Variation du score HADS, moyenne (ET) ^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

*statistiquement significatif *versus* placebo sans ajustement pour la multiplicité ; ** statistiquement significatif *versus* placebo avec ajustement pour la multiplicité.

^a La population FAS (Full analysis set [Analyse de la population totale de l'étude]) inclut tous les patients randomisés.

^b Les résultats présentés sont les variations moyennes (MC) par rapport à l'inclusion (ET). Les données recueillies après un traitement de secours ou après arrêt définitif du médicament à l'étude ont été considérées comme manquantes. Les moyennes calculées par la méthode des moindres carrés (MC) proviennent d'analyses du modèle mixte à mesures répétées (MMRM).

^c 2^{ème} item de l'ADSS : nombre de réveils nocturnes dus à des démangeaisons.

^d Imputation des non-répondeurs : les patients ayant reçu un traitement de secours ou avec des données manquantes ont été considérés comme non-répondeurs. Résultats présentés dans un sous-ensemble de patients éligibles à l'évaluation (patients avec un item 2 de l'ADSS ≥ 2 à l'inclusion).

Réponse clinique chez les patients ayant expérimenté la ciclosporine ou ayant une contre-indication au traitement par la ciclosporine (étude clinique BREEZE-AD4)

463 patients au total ont été recrutés : ces patients étaient en échec thérapeutique (n = 173), ou présentaient une intolérance (n = 75) ou une contre-indication (n = 126) à la ciclosporine par voie orale. Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients ayant atteint un score EASI-75 à la semaine 16. Le critère d'évaluation principal et certains des critères d'évaluation secondaires les plus importants à la semaine 16 sont résumés dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Efficacité du baricitinib en association avec des corticoïdes topiques^a à la semaine 16 dans l'étude clinique BREEZE-AD4 (FAS)^b

Etude clinique	BREEZE-AD4		
	PBO ^a	BARI 2 mg ^a	BARI 4 mg ^a
Groupe de traitement			
N	93	185	92
EASI-75, % de répondeurs ^c	17,2	27,6	31,5**
IGA de 0 ou 1, % de répondeurs ^{c, e}	9,7	15,1	21,7*
Score NRS de prurit, (amélioration \geq 4 points), % de répondeurs ^{c, f}	8,2	22,9 *	38,2**
Variation moyenne du score DLQI (ET) ^d	-4,95 (0,752)	-6,57 (0,494)	-7,95* (0,705)

BARI = baricitinib ; PBO = Placebo

*statistiquement significatif *versus* placebo sans ajustement pour la multiplicité ; ** statistiquement significatif *versus* placebo avec ajustement pour la multiplicité.

^a Tous les patients avaient un traitement concomitant par des corticoïdes topiques et étaient autorisés à utiliser des inhibiteurs de la calcineurine par voie topique.

^b La population FAS (Full Analysis Set [analyse de la population totale de l'étude]) inclut tous les patients randomisés.

^c Imputation des non-répondeurs : les patients ayant reçu un traitement de secours ou avec des données manquantes ont été considérés comme non-répondeurs.

^d Les données recueillies après un traitement de secours ou après arrêt définitif du médicament à l'étude ont été considérées comme manquantes. Les moyennes calculées par la méthode des moindres carrés (MC) proviennent d'analyses du modèle mixte à mesures répétées (MMRM).

^e Un répondeur est défini comme un patient ayant atteint un score IGA de 0 ou 1 (« blanchi » ou « presque blanchi ») avec une réduction \geq 2 points sur l'échelle IGA 0-4.

^f Résultats présentés dans un sous-ensemble de patients éligibles pour évaluation (patients avec un score NRS de prurit \geq 4 à l'inclusion)

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Olumiant dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'arthrite idiopathique chronique et la dermatite atopique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale de baricitinib, une augmentation proportionnelle à la dose de l'exposition systémique a été observée dans l'intervalle de la dose thérapeutique. La pharmacocinétique du baricitinib est linéaire dans le temps.

Absorption

Après administration orale, le baricitinib est rapidement absorbé avec un t_{max} médian d'environ 1 heure (intervalle 0,5 - 3,0 h) et une biodisponibilité absolue d'environ 79 % (Coefficient de variation CV = 3,94 %). La consommation d'aliments a donné lieu à une diminution de l'exposition pouvant atteindre 14 %, une diminution de la C_{max} pouvant atteindre 18 % et un t_{max} retardé de 0,5 heure. L'administration pendant les repas n'a pas été associée à un effet cliniquement pertinent sur l'exposition.

Distribution

Le volume moyen de distribution après une administration par perfusion intraveineuse a été de 76 L, ce qui indique la distribution du baricitinib dans les tissus. Environ 50 % du baricitinib se lie à des protéines plasmatiques.

Biotransformation

Le métabolisme du baricitinib est médié par le CYP3A4, avec moins de 10 % de la dose identifiée comme ayant subi une biotransformation. Aucun métabolite n'était quantifiable dans le plasma. Dans une étude de pharmacologie clinique, le baricitinib a été principalement excrété sous forme inchangée dans les urines (69 %) et dans les selles (15 %), et seulement 4 métabolites oxydatifs mineurs ont été identifiés (3 dans les urines ; 1 dans les selles), ce qui représente approximativement 5 % et 1 % de la dose, respectivement. *In vitro*, le baricitinib est un substrat du CYP3A4, de l'OAT3, de la Pgp, de la BCRP et de la MATE2-K, et est potentiellement un inhibiteur cliniquement pertinent du transporteur OCT1 (voir rubrique 4.5). Baricitinib n'est pas un inhibiteur des transporteurs OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 et MATE2-K à des concentrations cliniquement pertinentes.

Élimination

L'élimination rénale est le principal mécanisme de la clairance du baricitinib par filtration glomérulaire et sécrétion active via OAT3, Pgp, BCRP et MATE2-K. Dans une étude de pharmacologie clinique, environ 75 % de la dose administrée a été éliminée dans les urines, tandis qu'environ 20 % de la dose a été éliminée dans les selles.

La clairance apparente moyenne (CL/F) et la demi-vie chez les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde étaient respectivement de 9,42 L/h (CV = 34,3 %) et de 12,5 h (CV = 27,4 %). La C_{max} et l'AUC à l'état d'équilibre étaient respectivement 1,4 et 2,0 fois plus élevées chez les sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde que chez les sujets sains.

La clairance apparente moyenne (CL/F) et la demi-vie chez les patients ayant une dermatite atopique étaient respectivement de 11,2 L/h (CV = 33,0 %) et de 12,9 h (CV = 36,0 %). La C_{max} et l'AUC à l'état d'équilibre chez les patients ayant une dermatite atopique sont 0,8 fois ceux observés dans la polyarthrite rhumatoïde.

Insuffisance rénale

Il a été démontré que la fonction rénale avait un effet significatif sur l'exposition au baricitinib. Les rapports moyens de l'AUC chez des patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée, par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale étaient respectivement de 1,41 (IC 90 % : 1,15-1,74) et de 2,22 (IC 90 % : 1,81-2,73). Les rapports moyens de la C_{max} chez des patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée, par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale étaient respectivement de 1,16 (IC 90 % : 0,92-1,45) et de 1,46 (IC 90 % : 1,17-1,83). Voir la rubrique 4.2 pour les doses recommandées.

Insuffisance hépatique

Aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du baricitinib n'a été observé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'utilisation du baricitinib n'a pas été étudiée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Personnes âgées

Un âge supérieur ou égal à 65 ou 75 ans n'a pas d'effet sur l'exposition au baricitinib (C_{max} et AUC).

Population pédiatrique

La sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique du baricitinib n'ont pas encore été établies dans une population pédiatrique (voir rubrique 4.2).

Autres facteurs intrinsèques

Le poids corporel, le sexe, la race et l'origine ethnique n'ont pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du baricitinib. Les effets moyens des facteurs intrinsèques sur les paramètres pharmacocinétiques (AUC et C_{max}) sont généralement restés dans la variabilité pharmacocinétique inter-sujet du baricitinib. Par conséquent, aucun ajustement de dose n'est nécessaire sur la base de ces facteurs liés au patient.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des diminutions des lymphocytes, des éosinophiles et des basophiles, de même qu'une déplétion lymphoïde dans des organes/tissus du système immunitaire, ont été observées chez des souris, des rats et des chiens. Des infections opportunistes liées à la démodécie (gale) ont été observées chez des chiens à des expositions d'environ 7 fois l'exposition humaine. Des diminutions des paramètres érythrocytaires ont été observées chez des souris, des rats et des chiens à des expositions d'environ 6 à 36 fois l'exposition humaine. Une dégénérescence du cartilage de croissance du sternum a été observée chez certains chiens, à une incidence faible et également chez les animaux de contrôle, mais avec une relation dose-effet concernant la gravité. La pertinence clinique n'est pas connue à ce jour.

Dans les études de toxicologie sur la reproduction chez le rat et le lapin, il a été démontré que le baricitinib a réduit la croissance/le poids du fœtus et provoqué des malformations du squelette (à des expositions d'environ 10 et 39 fois l'exposition humaine respectivement). Aucun effet indésirable sur le fœtus n'a été observé à des expositions correspondant à 2 fois l'exposition humaine sur la base de l'AUC.

Dans une étude de fertilité combinée sur des rats mâles/femelles, le baricitinib a diminué les performances d'accouplement globales (diminution des indices de fertilité et de conception). Chez les rats femelles, une diminution du nombre de corps jaunes et de sites d'implantation, une augmentation des pertes avant implantation et/ou d'effets indésirables sur la survie intra-utérine des embryons ont été observées. En l'absence d'effet sur la spermatogenèse (évaluée par histopathologie) ou sur les critères d'évaluation de la semence/du sperme chez les rats mâles, la diminution des performances d'accouplement globales est sans doute due à ces effets sur les femelles.

Le baricitinib a été détecté dans le lait de rats allaitantes. Dans une étude sur le développement prénatal et post-natal, une baisse du poids des petits et une diminution de la survie post-natale ont été observées à des expositions de respectivement 4 et 21 fois l'exposition humaine.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyaux des comprimés

- cellulose microcristalline
- croscarmellose sodique
- stéarate de magnésium
- mannitol

Pelliculage

- oxyde de fer rouge (E172)
- lécithine (soja) (E322)
- macrogol
- alcool polyvinylique
- talc
- dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en chlorure de polyvinyle/polyéthylène/polychlorotrifluoroéthylène - aluminium dans des boîtes de 14, 28, 35, 56, 84 ou 98 comprimés pelliculés.

Plaquettes thermoformées perforées en dose unitaire en chlorure de polyvinyle/aluminium/polyamide orienté- aluminium dans des boîtes de 28 x 1 ou 84 x 1 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas.

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Olumiant 2 mg comprimés pelliculés

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 comprimés pelliculés

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. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 13 février 2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs actualisés pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement d'Olumiant dans chaque Etat-Membre, le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit convenir du contenu et du format du matériel d'éducation, incluant le plan de communication, les modalités de distribution et les autres aspects du programme avec l'autorité nationale compétente.

Les principaux objectifs de ce programme sont de sensibiliser les prescripteurs aux risques associés à l'utilisation du médicament, et de mettre en évidence les mesures spécifiques additionnelles de réduction du risque à réaliser avant et pendant le traitement par Olumiant.

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché devra s'assurer que, dans chaque Etat-Membre dans lequel Olumiant est commercialisé, tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire Olumiant ont reçu le matériel d'éducation pour le médecin, qui doit contenir :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit
- La notice incluant la Carte de Surveillance du patient
- Le guide à l'intention des professionnels de santé pour aider au conseil du patient
- Des Cartes de surveillance du patient additionnelles

Le guide pour les professionnels de santé doit contenir les éléments essentiels suivants :

- Olumiant augmente le risque potentiel d'infections. Les patients doivent être incités à consulter immédiatement un médecin si des signes ou symptômes suggérant une infection surviennent.
- L'utilisation d'Olumiant doit être interrompue en cas de zona ou toute autre infection qui ne répond pas à un traitement standard, jusqu'à résolution de l'épisode. Les patients ne doivent pas être immunisés avec l'utilisation de vaccins vivants atténués peu avant ou pendant le traitement par Olumiant.
- Les prescripteurs doivent dépister les patients concernant les hépatites virales avant de commencer le traitement par Olumiant. Une tuberculose active doit également être exclue.
- L'utilisation d'Olumiant est associée à une dyslipidémie. Les prescripteurs doivent surveiller les paramètres lipidiques du patient et prendre en charge la dyslipidémie, si elle est détectée.
- Des événements de thrombose veineuse profonde (TVP) et d'embolie pulmonaire (EP) ont été rapportés chez les patients traités par Olumiant. Olumiant doit être utilisé avec précaution chez les patients à risque de TVP/EP. Il doit être demandé au patient de consulter immédiatement un médecin si des signes ou symptômes de TVP/EP surviennent.
- Olumiant est contre-indiqué pendant la grossesse puisque les données précliniques ont montré une réduction de la croissance fœtale et des malformations. Les médecins doivent conseiller aux femmes en âge de procréer l'utilisation d'une contraception pendant le traitement, et une semaine après la fin du traitement. Si une grossesse planifiée est envisagée, le traitement par Olumiant doit être interrompu.
- Le but et l'utilisation de la Carte de Surveillance du patient.

La Carte de Surveillance du patient doit contenir les messages essentiels suivants :

- Le traitement par Olumiant peut augmenter le risque d'infections et de réactivation virale.
- Les signes ou symptômes des infections, y compris les symptômes généraux, et plus particulièrement les signes et symptômes de la tuberculose et du zona ; et un avertissement pour les patients de consulter immédiatement un médecin si des signes ou symptômes suggérant une infection apparaissent.
- Olumiant ne doit pas être pris pendant la grossesse et les femmes doivent informer le médecin si elles débutent (ou souhaitent débuter) une grossesse.
- Le patient peut avoir besoin de faire contrôler son taux de cholestérol pendant le traitement.
- Olumiant peut provoquer un caillot sanguin dans les jambes qui peut se déplacer dans les poumons. Une description des signes et symptômes est fournie, avec un avertissement sur la nécessité de consulter immédiatement un médecin en cas de survenue de signes ou symptômes suggérant qu'un caillot sanguin apparaît.
- Les coordonnées du prescripteur
- La Carte de Surveillance du patient doit être portée par le patient à tout moment et doit être montrée aux autres professionnels de santé impliqués dans leur traitement.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTONS POUR LES COMPRIMÉS PELLICULÉS DE 2 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Olumiant 2 mg comprimés pelliculés
baricitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 2 mg de baricitinib

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
35 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
84 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés
28 x 1 comprimés pelliculés
84 x 1 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

QR code à intégrer + www.olumiant.eu

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas.

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Olumiant 2 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES THERMOFORMÉES NON-PERFORÉES CALENDAIRES POUR LES
COMPRIMÉS PELLICULÉS DE 2 MG**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Olumiant 2 mg comprimés
baricitinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Lilly

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lu
Ma
Me
Je
Ve
Sa
Di

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOUSOUDÉS**

**PLAQUETTES PERFORÉES EN DOSE UNITAIRE POUR LES COMPRIMÉS PELLICULÉS
DE 2 MG**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Olumiant 2 mg comprimés
baricitinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Lilly

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTONS POUR LES COMPRIMÉS PELLICULÉS DE 4 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Olumiant 4 mg comprimés pelliculés
baricitinib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 4 mg de baricitinib

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
35 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
84 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés
28 x 1 comprimés pelliculés
84 x 1 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

QR code à intégrer + www.olumiant.eu

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas.

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Olumiant 4 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDES

PLAQUETTES THERMOFORMEES NON-PERFOREES CALENDAIRES POUR LES COMPRIMES PELLICULES DE 4 MG

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Olumiant 4 mg comprimés
baricitinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Lilly

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lu
Ma
Me
Je
Ve
Sa
Di

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOUSOUDÉS**

**PLAQUETTES PERFORÉES EN DOSE UNITAIRE POUR LES COMPRIMÉS PELLICULÉS
DE 4 MG**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Olumiant 4 mg comprimés
baricitinib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Lilly

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice: Information du patient

Olumiant 2 mg comprimés pelliculés

Olumiant 4 mg comprimés pelliculés
baricitinib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Olumiant et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Olumiant
3. Comment prendre Olumiant
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Olumiant
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Olumiant et dans quels cas est-il utilisé

Olumiant contient la substance active baricitinib. Il appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs des Janus kinases, qui contribuent à réduire l'inflammation.

Polyarthrite rhumatoïde

Olumiant est utilisé pour traiter les adultes ayant une polyarthrite rhumatoïde modérée à sévère, maladie inflammatoire des articulations, si le traitement antérieur n'a pas bien marché ou n'a pas été toléré. Olumiant peut être utilisé seul ou avec d'autres médicaments, comme le méthotrexate.

Olumiant agit en réduisant l'activité d'une enzyme dans le corps appelée « Janus kinase », qui est impliquée dans l'inflammation. En réduisant l'activité de cette enzyme, Olumiant contribue à réduire la douleur, la raideur et le gonflement de vos articulations, ainsi que la fatigue, et à ralentir les lésions osseuses et cartilagineuses dans les articulations. Ces effets peuvent vous aider à réaliser normalement vos activités quotidiennes et donc améliorer la qualité de vie liée à la santé des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Dermatite atopique

Olumiant est utilisé pour traiter les adultes ayant une dermatite atopique modérée à sévère, également connue en tant qu'eczéma atopique. Olumiant peut être utilisé seul ou en association avec des médicaments contre l'eczéma que vous appliquez sur la peau.

Olumiant agit en réduisant l'activité d'une enzyme dans le corps appelée « Janus kinase », qui est impliquée dans l'inflammation. En réduisant l'activité de cette enzyme, Olumiant contribue à améliorer l'état de votre peau et à réduire les démangeaisons. De plus, Olumiant aide à améliorer vos troubles du sommeil (dus aux démangeaisons) et la qualité de vie globale. Il a également été démontré

qu'Olumiant améliore les symptômes de douleur cutanée, d'anxiété et de dépression associés à la dermatite atopique.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Olumiant

Ne prenez jamais Olumiant :

- si vous êtes allergique au baricitinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Olumiant ou pendant le traitement :

- si vous avez une infection, ou si vous en avez souvent. Informez votre médecin si vous présentez des symptômes tels que fièvre, plaies, sensation de fatigue inhabituelle ou problèmes dentaires, ces symptômes pouvant être des signes d'infection. Olumiant peut réduire la capacité de votre corps à lutter contre les infections et peut aggraver une infection existante ou accroître le risque de développer une nouvelle infection
- si vous avez, ou avez déjà eu, la tuberculose. Vous devrez faire des tests de dépistage de la tuberculose avant de prendre Olumiant. Informez votre médecin si vous présentez une toux persistante, de la fièvre, des sueurs nocturnes et une perte de poids pendant le traitement par Olumiant, ces symptômes peuvent être des signes de tuberculose
- si vous avez déjà eu une infection herpétique (zona), car Olumiant risque de la réactiver. Informez votre médecin si vous présentez une éruption cutanée douloureuse avec des cloques pendant le traitement par Olumiant, ces symptômes peuvent être des signes de zona
- si vous avez, ou si vous avez déjà eu, une hépatite B ou C
- si vous devez vous faire vacciner. Certains vaccins (vivants) ne doivent pas être administrés pendant le traitement par Olumiant
- si vous avez un cancer, car votre médecin devra décider si vous pouvez toujours prendre Olumiant
- si vous avez une mauvaise fonction hépatique
- si vous avez déjà eu des caillots sanguins dans les veines des jambes (thrombose veineuse profonde) ou des poumons (embolie pulmonaire). Informez votre médecin si votre jambe est gonflée et douloureuse, si vous avez une douleur dans la poitrine ou si vous présentez un essoufflement car cela peut être des signes de présence de caillots sanguins dans les veines.
- si vous avez souffert d'une diverticulite (un type d'inflammation du gros intestin) ou d'ulcères de l'estomac ou des intestins (voir rubrique 4)

Si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants, vous devez en informer immédiatement un médecin :

- oppression thoracique
- respiration sifflante
- étourdissements ou sensations vertigineuses sévères
- gonflement des lèvres, de la langue ou de la gorge
- éruptions urticariennes (démangeaisons ou éruptions cutanées)
- douleur abdominale intense, s'accompagnant notamment de fièvre, de nausées et de vomissements.

Vous pourriez avoir à faire des tests sanguins avant ou pendant le traitement par Olumiant, afin de vérifier si vous avez un faible nombre de globules rouges (anémie), un faible nombre de globules blancs (neutropénie ou lymphopénie), des taux élevés de lipides sanguins (cholestérol) ou des taux élevés d'enzymes hépatiques, pour s'assurer que le traitement par Olumiant peut vous être administré sans causer de problèmes.

Enfants et adolescents

Olumiant ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans en raison de l'absence d'informations sur son utilisation dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et Olumiant

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

En particulier, informez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Olumiant si vous prenez :

- du probénécide (contre la goutte), car ce médicament peut augmenter les taux d'Olumiant dans votre sang. Si vous prenez du probénécide, la dose recommandée d'Olumiant est de 2 mg une fois par jour
- un médicament antirhumatismal en injection
- des médicaments injectables qui diminuent le système immunitaire, incluant les traitements biologiques ciblés (anticorps)
- des médicaments utilisés pour contrôler la réponse immunitaire du corps, comme l'azathioprine, le tacrolimus ou la ciclosporine
- d'autres médicaments appartenant au groupe des inhibiteurs des Janus kinases, comme le ruxolitinib
- des médicaments susceptibles d'accroître le risque de diverticulite, notamment des anti-inflammatoires non stéroïdiens (généralement utilisés pour traiter les épisodes douloureux et/ou inflammatoires des muscles ou des articulations) et/ou des opioïdes (utilisés pour traiter les douleurs intenses), et/ou des corticostéroïdes (généralement utilisés pour traiter les inflammations) (voir rubrique 4).

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Vous devez utiliser un moyen de contraception efficace pour éviter une grossesse pendant le traitement par Olumiant et pendant au moins une semaine après la dernière administration d'Olumiant. Vous devez informer votre médecin si vous débutez une grossesse car Olumiant ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Vous ne devez pas utiliser Olumiant pendant que vous allaitez car on ignore si ce médicament passe dans le lait maternel. Vous et votre médecin devez décider si vous devez allaiter ou utiliser Olumiant. Vous ne devez pas faire les deux.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Olumiant n'a aucun effet sur la capacité à conduire et à utiliser des machines.

Olumiant contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Olumiant

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de votre maladie. Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou de votre pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

Polyarthrite rhumatoïde

La dose recommandée est de 4 mg une fois par jour. Votre médecin peut vous prescrire une dose plus basse de 2 mg une fois par jour, en particulier si vous avez plus de 75 ans ou si vous présentez un

risque accru d'infections. Si le médicament fonctionne bien, votre médecin pourra décider de réduire la dose.

Si votre fonction rénale est réduite, la dose recommandée d'Olumiant est de 2 mg une fois par jour.

Dermatite atopique

La dose recommandée est de 4 mg une fois par jour. Votre médecin peut vous prescrire une dose plus basse de 2 mg une fois par jour, en particulier si vous avez plus de 75 ans ou si vous présentez un risque accru d'infections. Si le médicament fonctionne bien, votre médecin pourra décider de réduire la dose.

Si votre fonction rénale est réduite, la dose recommandée d'Olumiant est de 2 mg une fois par jour.

Olumiant doit être pris par voie orale. Vous devez avaler le comprimé avec un verre d'eau. Vous pouvez prendre les comprimés avec ou sans aliments. Pour ne pas oublier de prendre Olumiant, il est conseillé de prendre le médicament à la même heure chaque jour.

Si vous avez pris plus d'Olumiant que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus d'Olumiant que vous n'auriez dû, contactez votre médecin. Vous pourriez présenter certains effets indésirables décrits à la rubrique 4.

Si vous oubliez de prendre Olumiant

- Si vous avez oublié une dose, prenez-la dès que vous vous en apercevez.
- Si vous avez oublié de prendre votre dose pendant une journée entière, sautez la dose omise et prenez seulement comme d'habitude une dose unique le lendemain.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Olumiant

N'arrêtez pas de prendre Olumiant sauf si votre médecin vous l'a demandé.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Infections telles que le zona, pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 :

Informez votre médecin ou demandez une aide médicale immédiatement si vous présentez les symptômes suivants, qui peuvent être des signes de zona (Varicelle-zona) :

- éruption cutanée douloureuse accompagnée de cloques et de fièvre (très rare dans la dermatite atopique)

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10) :

- infections de la gorge et du nez
- taux élevés de lipides sanguins (cholestérol) identifiés par test sanguin

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- herpès labial (*Herpes simplex*)
- infection donnant des nausées ou une diarrhée (gastroentérite)
- infection urinaire
- pneumonie (peu fréquent dans la dermatite atopique)
- nombre élevé de plaquettes (cellules intervenant dans la coagulation sanguine), identifié par un test sanguin (peu fréquent dans la dermatite atopique)
- maux de tête

- envie de vomir (nausées, peu fréquent dans la dermatite atopique)
- douleurs à l'estomac
- taux élevés d'enzymes hépatiques, identifiés par un test sanguin (peu fréquent dans la dermatite atopique)
- éruption cutanée
- acné (peu fréquent dans la polyarthrite rhumatoïde)
- augmentation d'une enzyme appelée créatine kinase, identifiée par un test sanguin (peu fréquent dans la polyarthrite rhumatoïde)

Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- nombre de globules blancs bas (neutrophiles), identifié par un test sanguin
- taux élevés de lipides sanguins (triglycérides), identifiés par un test sanguin
- prise de poids
- gonflement du visage
- urticaire
- caillots sanguins dans les artères du poumon
- caillot sanguin dans les veines des jambes ou du pelvis, appelé thrombose veineuse profonde (TVP)
- diverticulite (inflammation douloureuse de petites poches dans la paroi de l'intestin)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V](#).* En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Olumiant

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette thermoformée et l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Olumiant

- La substance **active** est le baricitinib. Chaque comprimé contient 2 ou 4 milligrammes de baricitinib.
- Les **autres** composants sont : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, mannitol, oxyde de fer rouge (E172), lécithine (soja) (E322), macrogol, alcool polyvinylique, talc et dioxyde de titane (E171).

Comment se présente Olumiant et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés Olumiant 2 mg sont oblongs, de couleur rose pâle, portant l'indication « Lilly » sur une face et « 2 » sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés Olumiant 4 mg sont ronds, de couleur rose moyen, portant l'indication « Lilly » sur une face et « 4 » sur l'autre face.

Les comprimés sont arrondis et dotés de creux pour faciliter la manipulation.

Olumiant 2 mg et 4 mg sont disponibles en boîtes de plaquettes thermoformées calendaires de 14, 28, 35, 56, 84 et 98 comprimés et en boîte de plaquettes thermoformées perforées en dose unique de 28 x 1 et 84 x 1 comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché : Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas.

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

QR code à intégrer + www.olumiant.eu

Veillez détacher cette partie de la notice et la conserver avec vous.

<p>Information pour le patient sur OLUMIANT® (baricitinib)</p> <p>Ce document contient des informations importantes que vous devez connaître avant et pendant le traitement par Olumiant.</p> <p>Gardez cette carte avec vous et montrez-la aux autres professionnels de santé impliqués dans la prise en charge médicale ou dans le traitement.</p> <p>Votre nom :</p> <p>_____</p> <p>Nom du médecin (qui a prescrit Olumiant) :</p> <p>_____</p> <p>Numéro de téléphone du médecin :</p> <p>_____</p>	<p><u>Grossesse :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ne prenez pas Olumiant si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être. • Utilisez un moyen de contraception efficace pendant le traitement par Olumiant (et pendant 1 semaine après l'arrêt du traitement). • Informez immédiatement votre médecin si vous débutez une grossesse (ou si vous souhaitez être enceinte). <p><u>Infections :</u></p> <p>Olumiant peut aggraver une infection existante ou augmenter la probabilité de développer une nouvelle infection ou augmenter le risque de réactivation virale. Consultez immédiatement votre médecin si vous présentez des symptômes d'infection, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fièvre, plaies, sensation anormale de fatigue ou problèmes dentaires. • Toux persistante, sueurs nocturnes et perte de poids. Ils peuvent être les symptômes d'une tuberculose (une maladie infectieuse des poumons).
---	---

	<ul style="list-style-type: none">• Éruption cutanée douloureuse accompagnée de cloques. Elle peut être le signe d'une infection à zona. <p><u>Lipides sanguins :</u> Votre médecin peut vérifier les taux de lipides dans votre sang tels que le cholestérol, pendant le traitement par Olumiant.</p> <p><u>Caillots sanguins :</u> Olumiant pourrait être à l'origine d'un état favorisant la formation dans votre jambe d'un caillot sanguin, qui pourrait se déplacer dans vos poumons. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez un ou plusieurs de ces symptômes :</p> <ul style="list-style-type: none">• Gonflement ou douleur dans une jambe• Chaleur ou rougeur d'une jambe• Essoufflement inattendu• Respiration rapide• Douleur à la poitrine
--	--

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION
DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant le baricitinib, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

Il a été demandé au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché d'analyser la fréquence des événements indésirables (EI) et des événements indésirables graves (EIGs) dépendants de la dose (≤ 2 mg/jour ou ≥ 4 mg/jour) dans les études cliniques avec le baricitinib les plus courts (jusqu'à 16 semaines) et les plus longs (plus de 16 semaines) dans la polyarthrite rhumatoïde, et conjointement dans les études cliniques de différentes indications. Dans l'ensemble d'analyses étendu du 2 mg *versus* le 4 mg, le taux d'incidence ajusté sur l'exposition pour toute requête MedDRA normalisée sur les événements hépatiques était plus élevé dans le groupe 4 mg (5,1) que dans le groupe 2 mg (3,1). Sur la base de « Friedman LS: Approach to the patient with abnormal liver biochemical and function tests. Uptodate.com (19 août 2020) », et à la lumière des données soumises, le PRAC a estimé que l'effet du baricitinib sur l'activité des ALAT et ASAT sanguines semble lié à la dose et a recommandé une mise à jour de la rubrique 4.4 du RCP pour modifier le libellé sur les « élévations des transaminases hépatiques » afin d'indiquer que cet effet est dose-dépendant, et de la rubrique 4.8 du RCP « Élévations des transaminases hépatiques » en conséquence. Le PRAC a conclu que les informations des produits contenant le baricitinib doivent être modifiées en conséquence.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au baricitinib, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant le baricitinib demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.