

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Olumiant 2 mg compresse rivestite con film
Olumiant 4 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Olumiant 2 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 2 mg di baricitinib.

Olumiant 4 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 4 mg di baricitinib.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Olumiant 2 mg compresse rivestite con film

Comprese di colore rosa chiaro, forma oblunga, dimensioni 9,0 x 7,5 mm, con impresso "Lilly" su di un lato e "2" sull'altro lato.

Olumiant 4 mg compresse rivestite con film

Comprese di colore rosa, forma rotonda, dimensioni 8,5 mm, con impresso "Lilly" su di un lato e "4" sull'altro lato.

Le compresse presentano una rientranza su ogni lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite Reumatoide

Olumiant è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a severa nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata, o che sono intolleranti, ad uno o più farmaci anti-reumatici modificanti la malattia. Olumiant può essere somministrato in monoterapia o in associazione con metotrexato (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1 per i dati disponibili sulle differenti associazioni).

Dermatite Atopica

Olumiant è indicato per il trattamento della dermatite atopica da moderata a severa in pazienti adulti che sono candidati ad una terapia sistemica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da medici esperti nella diagnosi e nel trattamento delle condizioni per le quali Olumiant è indicato.

Posologia

Artrite Reumatoide

La dose raccomandata di Olumiant è 4 mg una volta al giorno. Una dose di 2 mg una volta al giorno è appropriata per i pazienti di età ≥ 75 anni e può essere appropriata per i pazienti con una storia di infezioni croniche o ricorrenti. Una dose di 2 mg una volta al giorno può essere presa in considerazione anche per i pazienti che hanno raggiunto un controllo persistente dell'attività della malattia con 4 mg una volta al giorno e sono candidabili per una riduzione progressiva della dose (vedere paragrafo 5.1).

Dermatite Atopica

La dose raccomandata di Olumiant è 4 mg una volta al giorno. Una dose di 2 mg una volta al giorno è appropriata per pazienti di età ≥ 75 anni e può essere appropriata per i pazienti con storia di infezioni croniche o ricorrenti. Una dose di 2 mg una volta al giorno dovrebbe essere presa in considerazione per i pazienti che hanno raggiunto un controllo persistente dell'attività di malattia con un dosaggio di 4 mg una volta al giorno e sono eleggibili per una riduzione della dose (vedere paragrafo 5.1).

Olumiant può essere usato con o senza corticosteroidi topici. L'efficacia di Olumiant può essere aumentata quando somministrato con corticosteroidi topici (vedere paragrafo 5.1). L'uso di inibitori topici della calcineurina è consentito, ma dovrebbe essere limitato alle sole aree sensibili, come viso, collo, pieghe e genitali.

E' necessario considerare l'interruzione del trattamento nei pazienti che non manifestino evidenza di beneficio terapeutico dopo 8 settimane di terapia.

Inizio del trattamento

Il trattamento non deve essere iniziato nei pazienti con una conta assoluta dei linfociti (ALC) inferiore a $0,5 \times 10^9$ cellule/L, una conta assoluta dei neutrofili (ANC) inferiore a 1×10^9 cellule/L, o che hanno un valore di emoglobina inferiore a 8 g/dL. Il trattamento può essere iniziato una volta che i valori sono tornati al di sopra di questi limiti (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

Nei pazienti con clearance della creatinina tra 30 e 60 mL/min la dose raccomandata è 2 mg una volta al giorno. L'uso di Olumiant non è raccomandato in pazienti con clearance della creatinina < 30 mL/min (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata non è necessario alcun aggiustamento della dose. L'uso di Olumiant non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 5.2).

Co-somministrazione con inibitori di OAT3

Nei pazienti che assumono inibitori del Trasportatore Anionico Organico 3 (OAT3) con un forte potenziale di inibizione, come probenecid, la dose raccomandata è 2 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti anziani

L'esperienza clinica nei pazienti di età ≥ 75 anni è molto limitata e in questi pazienti è appropriata una dose iniziale di 2 mg.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Olumiant nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Olumiant deve essere preso una volta al giorno, indipendentemente dai pasti, e può essere assunto in qualsiasi momento della giornata.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Infezioni

Baricitinib è associato ad un aumento del tasso di infezioni rispetto al placebo, come le infezioni del tratto respiratorio superiore (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici sull'artrite reumatoide, in pazienti mai trattati, l'associazione con metotrexato ha determinato un aumento della frequenza di infezioni rispetto al baricitinib in monoterapia.

I rischi e i benefici del trattamento con Olumiant devono essere attentamente considerati prima di iniziare la terapia in pazienti con infezioni in fase attiva, cronica o ricorrente (vedere paragrafo 4.2). Se si sviluppa un'infezione, il paziente deve essere attentamente monitorato e la terapia con Olumiant deve essere temporaneamente interrotta se il paziente non risponde alla terapia standard. Il trattamento con Olumiant non deve essere ripreso fino alla risoluzione dell'infezione.

Tubercolosi

I pazienti devono essere sottoposti a screening per la tubercolosi (TB) prima di iniziare la terapia con Olumiant. Olumiant non deve essere somministrato a pazienti con tubercolosi in fase attiva. La terapia anti-TB deve essere considerata prima di iniziare la terapia con Olumiant in pazienti non precedentemente trattati con TB latente.

Alterazioni ematologiche

Durante gli studi clinici, in meno dell'1% dei pazienti sono stati riportati una conta assoluta dei neutrofili (ANC) inferiore a 1×10^9 cellule/L e una conta assoluta dei linfociti (ALC) inferiore a $0,5 \times 10^9$ cellule/L. Negli studi clinici sull'artrite reumatoide, in meno dell'1% di pazienti è stato riportato un valore di emoglobina inferiore a 8 g/dL.

Il trattamento non deve essere iniziato, o deve essere temporaneamente interrotto, nei pazienti con una ANC inferiore a 1×10^9 cellule/L, una ALC inferiore a $0,5 \times 10^9$ cellule/L o un valore di emoglobina inferiore a 8 g/dL osservati durante la gestione ordinaria dei pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Il rischio di linfocitosi è aumentato nei pazienti anziani affetti da artrite reumatoide. Sono stati segnalati rari casi di malattie linfoproliferative.

Riattivazione virale

Durante gli studi clinici sono state segnalate riattivazioni virali, inclusi i casi di riattivazione del virus herpes (ad es. herpes zoster, herpes simplex) (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici sull'artrite reumatoide, l'herpes zoster è stato riportato più comunemente nei pazienti di età ≥ 65 anni che erano stati precedentemente trattati con entrambi i DMARD, quelli biologici e quelli convenzionali. Se un paziente sviluppa l'herpes zoster, il trattamento con Olumiant deve essere temporaneamente interrotto fino a risoluzione dell'episodio.

Lo screening per l'epatite virale deve essere eseguito in conformità con le linee guida cliniche prima di iniziare la terapia con Olumiant. I pazienti con evidenza di epatite B in fase attiva o con infezione C sono stati esclusi dagli studi clinici. I pazienti, che sono risultati positivi per gli anticorpi dell'epatite C ma negativi per l'RNA del virus dell'epatite C, sono stati autorizzati a partecipare. Anche i pazienti con anticorpi di superficie e anticorpi core dell'epatite B, senza antigene di superficie dell'epatite B, sono stati autorizzati a partecipare; tali pazienti devono essere monitorati per l'espressione del DNA del virus dell'epatite B (HBV). Se viene individuato il DNA dell'HBV, deve essere consultato un epatologo per determinare se l'interruzione del trattamento sia giustificata.

Vaccinazione

Non sono disponibili dati sulla risposta alla vaccinazione con vaccini vivi in pazienti trattati con baricitinib. L'utilizzo di vaccini vivi o attenuati durante, o immediatamente prima, la terapia con Olumiant non è raccomandato. Prima di iniziare Olumiant, viene raccomandato che tutti i pazienti abbiano effettuato tutte le vaccinazioni, in accordo alle linee guida correnti sulle vaccinazioni.

Lipidi

Aumenti dose-dipendenti dei parametri ematici dei lipidi sono stati riportati nei pazienti trattati con baricitinib rispetto al placebo (vedere paragrafo 4.8). Gli aumenti del colesterolo LDL si riducono ai livelli pre-trattamento in risposta alla terapia con statine. I parametri lipidici devono essere valutati circa 12 settimane dopo l'inizio della terapia con Olumiant e, successivamente, i pazienti devono essere seguiti in base alle linee guida cliniche internazionali per la iperlipidemia. L'effetto di questi aumenti dei parametri lipidici sulla morbilità e sulla mortalità cardiovascolare non è stato determinato.

Aumenti delle transaminasi epatiche

Aumenti dose-dipendenti dell'attività dell'alanina transaminasi (ALT) e dell'aspartato transaminasi (AST) sono stati riportati nei pazienti trattati con baricitinib rispetto al placebo (vedere paragrafo 4.8). Aumenti di ALT e di AST fino a ≥ 5 e ≥ 10 volte il limite superiore del valore normale (ULN) sono stati riportati in meno dell'1% dei pazienti negli studi clinici. Negli studi clinici sull'artrite reumatoide, in pazienti mai trattati, l'associazione con metotrexato ha determinato una frequenza maggiore degli aumenti delle transaminasi epatiche rispetto all'uso di baricitinib in monoterapia (vedere paragrafo 4.8).

Se si osservano aumenti di ALT o di AST durante la gestione ordinaria del paziente e si sospetta un danno epatico indotto dal farmaco, il trattamento con Olumiant deve essere temporaneamente interrotto fino a quando questa diagnosi sia esclusa.

Neoplasie

Il rischio di neoplasie, tra cui il linfoma, è aumentato nei pazienti con artrite reumatoide. I medicinali immunomodulatori possono aumentare il rischio di neoplasie, tra cui il linfoma. I dati clinici sono insufficienti per stabilire la potenziale incidenza di neoplasie conseguenti l'esposizione a baricitinib. Attualmente si stanno effettuando valutazioni sulla sicurezza nel lungo termine.

Tromboembolismo venoso

Eventi di trombosi venosa profonda (TVP) e di embolia polmonare (EP) sono stati riportati nei pazienti che ricevono baricitinib. Olumiant deve essere usato con attenzione nei pazienti con fattori di rischio per TVP/EP, come l'età più avanzata, l'obesità, l'anamnesi per TVP/EP, o nei pazienti che hanno in programma un intervento chirurgico e l'immobilizzazione. Se compaiono manifestazioni cliniche di TVP/EP, il trattamento con Olumiant deve essere interrotto ed i pazienti devono essere valutati prontamente e seguiti da un trattamento appropriato.

Monitoraggio di laboratorio

Tabella 1. Valori di laboratorio e linee guida di monitoraggio

| Valori di laboratorio | Azione | Linee guida di monitoraggio |
|-------------------------------------|---|--|
| Parametri lipidici | I pazienti devono essere trattati in base alle linee guida cliniche internazionali per la iperlipidemia | 12 settimane dopo l'inizio del trattamento e, successivamente, in base alle linee guida cliniche internazionali per la iperlipidemia |
| Conta assoluta dei neutrofili (ANC) | Il trattamento deve essere interrotto se la ANC è $< 1 \times 10^9$ cellule/L e può essere ripreso quando la ANC ritorna al di sopra di tale valore | Prima di iniziare il trattamento e, successivamente, in base alla gestione ordinaria del paziente |
| Conta assoluta dei linfociti (ALC) | Il trattamento deve essere interrotto se la ALC è $< 0,5 \times 10^9$ cellule/L e può essere ripreso quando la ALC ritorna al di sopra di tale valore | |
| Emoglobina (Hb) | Il trattamento deve essere interrotto se l'Hb è < 8 g/dL e può essere ripreso quando che l'Hb ritorna al di sopra di tale valore | |
| Transaminasi epatiche | Il trattamento deve essere temporaneamente interrotto se si sospetta un danno epatico indotto dal farmaco | |

Medicinali immunosoppressori

Poiché non si può escludere il rischio di un effetto immunosoppressivo aggiuntivo, l'associazione con DMARD biologici, biologici immunomodulanti o con altri inibitori delle Janus chinasi (JAK) non è raccomandata.

Nell'artrite reumatoide, i dati relativi all'uso di baricitinib con potenti medicinali immunosoppressori (ad esempio azatioprina, tacrolimus, ciclosporina) sono limitati e deve essere usata cautela quando si utilizzano tali associazioni (vedere paragrafo 4.5).

Nella dermatite atopica, l'associazione con ciclosporina o altri potenti immunosoppressori non è stata studiata e non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Ipersensibilità

Nell'esperienza successiva alla immissione in commercio, sono stati osservati casi di ipersensibilità associati alla somministrazione di baricitinib. Nel caso in cui si verifichi qualunque grave reazione allergica o anafilattica, baricitinib deve essere immediatamente interrotto.

Diverticolite

Nel corso di sperimentazioni cliniche e dall'esperienza successiva alla immissione in commercio sono stati segnalati eventi di diverticolite e di perforazione gastrointestinale. Baricitinib deve essere usato con attenzione nei pazienti affetti da malattia diverticolare e in particolare nei pazienti trattati cronicamente con farmaci concomitanti associati a un aumento del rischio di diverticolite: farmaci antinfiammatori non steroidei, corticosteroidi e oppioidi. I pazienti che presentano segni e sintomi addominali di nuova insorgenza devono essere valutati tempestivamente per una diagnosi precoce di diverticolite o perforazione gastrointestinale.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè "essenzialmente senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche

Medicinali immunosoppressori

L'associazione con DMARD biologici, biologici immunomodulanti o con altri JAK inibitori non è stata studiata. Nell'artrite reumatoide, in studi clinici con baricitinib, l'uso di baricitinib con potenti medicinali immunosoppressori quali azatioprina, tacrolimus o ciclosporina è stata limitata, e il rischio di un effetto immunosoppressivo aggiuntivo non può essere escluso. Nella dermatite atopica, l'associazione con ciclosporina o altri potenti immunosoppressori non è stata studiata e non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Possibilità per altri medicinali di influenzare la farmacocinetica di baricitinib

Trasportatori

In vitro, baricitinib è un substrato per il trasportatore anionico organico (OAT)3, la glicoproteina P (Pgp), la proteina di resistenza del tumore mammario (BCRP) e la proteina di estrusione multifarmaco e di tossine (MATE)2-K. In uno studio di farmacologia clinica, il dosaggio di probenecid (un inibitore OAT3 con un forte potenziale di inibizione) ha determinato un aumento di circa 2 volte la $AUC_{(0-\infty)}$ con nessun cambiamento nella t_{max} o nella C_{max} di baricitinib. Di conseguenza, la dose raccomandata nei pazienti che assumono inibitori OAT3 con un forte potenziale di inibizione, come probenecid, è 2 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2). Non è stato effettuato nessuno studio di farmacologia clinica con inibitori OAT3 con minore potenziale di inibizione. Il profarmaco leflunomide converte rapidamente a teriflunomide, che è un debole inibitore OAT3, e quindi può determinare un aumento dell'esposizione a baricitinib. Dal momento che non sono stati condotti studi di interazione dedicati, deve essere usata cautela quando leflunomide o teriflunomide sono somministrati in associazione con baricitinib. L'uso concomitante degli inibitori OAT3, ibuprofene e diclofenac, può determinare un aumento dell'esposizione a baricitinib, tuttavia il loro potenziale di inibizione di OAT3 è inferiore rispetto a probenecid e pertanto non è attesa un'interazione clinicamente rilevante. La co-somministrazione di baricitinib con ciclosporina (inibitore della Pgp/BCRP) o con metotrexato (substrato per alcuni trasportatori, tra cui OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3, e MRP4) non ha comportato effetti clinicamente significativi sull'esposizione a baricitinib.

Enzimi del citocromo P450

In vitro, baricitinib è un substrato per l'enzima del citocromo P450 (CYP)3A4 anche se meno del 10% della dose viene metabolizzata tramite ossidazione. In studi di farmacologia clinica, la co-somministrazione di baricitinib con ketoconazolo (forte inibitore del CYP3A) non ha determinato un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di baricitinib. La co-somministrazione di baricitinib con fluconazolo (moderato inibitore del CYP3A/CYP2C19/CYP2C9) o con rifampicina

(forte induttore del CYP3A) non ha determinato variazioni clinicamente significative dell'esposizione a baricitinib.

Agenti modificanti il pH gastrico

L'aumento del pH gastrico con omeprazolo non ha avuto un effetto clinicamente significativo sull'esposizione a baricitinib.

Possibilità per baricitinib di influenzare la farmacocinetica di altri medicinali

Trasportatori

In vitro, baricitinib non è un inibitore di OAT1, OAT2, OAT3, il trasportatore cationico organico (OCT) 2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 e MATE2-K a concentrazioni clinicamente rilevanti. Baricitinib può essere un inibitore di OCT1 clinicamente rilevante, tuttavia attualmente non sono disponibili substrati OCT1 selettivi noti per i quali potrebbero essere previste interazioni clinicamente significative. Negli studi di farmacologia clinica non ci sono stati effetti clinicamente significativi sull'esposizione quando baricitinib è stato somministrato in associazione con digossina (Pgp substrato) o con metotrexato (substrato per alcuni trasportatori).

Enzimi del citocromo P450

In studi di farmacologia clinica, la co-somministrazione di baricitinib con i substrati dell'enzima CYP3A simvastatina, etinilestradiolo o levonorgestrel non ha comportato cambiamenti clinicamente significativi nella farmacocinetica di questi medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La via di segnalazione JAK/STAT ha dimostrato di essere coinvolta nell'adesione cellula-cellula e polarità cellulare che possono influenzare lo sviluppo embrionale precoce. Non ci sono dati adeguati sull'uso di baricitinib nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Baricitinib si è dimostrato teratogeno nei ratti e nei conigli. Gli studi sugli animali indicano che baricitinib può avere un effetto avverso sullo sviluppo delle ossa *in utero* a dosaggi più alti.

Olumiant è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno 1 settimana dopo il trattamento. Se si verifica una gravidanza durante il trattamento con Olumiant, i genitori devono essere informati del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se baricitinib/metaboliti siano escreti nel latte materno. Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di baricitinib nel latte (vedere paragrafo 5.3).

Non può essere escluso un rischio per i neonati/lattanti e Olumiant non deve essere utilizzato durante l'allattamento. Deve essere deciso se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con Olumiant tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Gli studi sugli animali indicano che il trattamento con baricitinib ha la potenzialità di ridurre la fertilità femminile durante il trattamento, ma non è stato osservato alcun effetto sulla spermatogenesi maschile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Olumiant non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici sull'artrite reumatoide controllati verso placebo, fino a 16 settimane, le reazioni avverse da farmaco (ADR) più frequentemente riportate che si verificano in $\geq 2\%$ dei pazienti trattati con Olumiant in monoterapia o in associazione con DMARD sintetici convenzionali sono state l'aumento del colesterolo LDL (33,6%), le infezioni del tratto respiratorio superiore (14,7%) e cefalea (3,8%). Le infezioni riportate durante il trattamento con Olumiant comprendono l'herpes zoster (1,4%).

Negli studi clinici sulla dermatite atopica controllati verso placebo fino a 16 settimane, le ADR più frequentemente riportate, verificatesi in $\geq 2\%$ dei pazienti trattati con Olumiant in monoterapia o in associazione con corticosteroidi topici, sono state simili a quelle osservate nell'artrite reumatoide eccetto per l'aumento del colesterolo LDL (13,2%) e dell'herpes simplex (6,1%). Nei pazienti trattati con baricitinib negli studi clinici sulla dermatite atopica, la frequenza dell'herpes zoster è stata molto rara.

Tabella delle reazioni avverse

Artrite Reumatoide

Un totale di 3.770 pazienti sono stati trattati con Olumiant negli studi clinici sull'artrite reumatoide, che rappresenta un'esposizione pari a 10.127 pazienti/anno. Di questi, 2.960 pazienti con artrite reumatoide sono stati trattati con Olumiant per almeno un anno.

Per valutare la sicurezza di Olumiant rispetto al placebo fino a 16 settimane dall'inizio del trattamento, sono stati integrati sette studi clinici controllati verso placebo (1.142 pazienti trattati con 4 mg una volta al giorno e 1.215 pazienti trattati con placebo).

Dermatite Atopica

Un totale di 2.531 pazienti sono stati trattati con Olumiant negli studi clinici sulla dermatite atopica, per un'esposizione totale pari a 2.247 pazienti/anno. Di questi, 1.106 pazienti con dermatite atopica sono stati trattati con Olumiant per almeno un anno.

Per valutare la sicurezza di Olumiant rispetto al placebo fino a 16 settimane dall'inizio del trattamento, sono stati integrati cinque studi clinici controllati verso placebo (489 pazienti trattati con 4 mg una volta al giorno e 743 pazienti trattati con placebo).

Tabella 2. Reazioni avverse

Frequenza stimata: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto rara ($< 1/10.000$). Le frequenze nella Tabella 2 sono basate sui dati integrati per entrambe le indicazioni, artrite reumatoide e dermatite atopica, a meno che diversamente indicato; eventuali differenze nella frequenza osservate in una sola indicazione sono riportate nelle note sotto la tabella.

| Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA | Molto comune | Comune | Non comune |
|---|---|--|--|
| Infezioni ed infestazioni | Infezioni delle vie respiratorie superiori ^a | Herpes zoster ^b Herpes simplex Gastroenterite Infezioni dell'apparato urinario Infezione polmonare ^d | |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | | Piastrinosi >600 x 10 ⁹ cellule/L ^{a,d} | Neutropenia <1 x 10 ⁹ cellule/L ^a |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | Ipercolesterolemia ^a | | Ipertrigliceridemia ^a |
| Patologie del sistema nervoso | | Cefalea | |
| Patologie gastrointestinali | | Nausea ^d Dolore addominale | Diverticolite |
| Patologie epatobiliari | | ALT aumentata ≥ 3 x ULN ^{a,d} | AST aumentata ≥ 3 x ULN ^a |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | Eruzione cutanea Acne ^c | |
| Disturbi del sistema immunitario | | | Gonfiore del volto, Orticaria |
| Patologie respiratorie, toraciche, mediastiniche | | | Embolia Polmonare |
| Patologie Vascolari | | | Trombosi Venosa Profonda |
| Esami diagnostici | | Creatinfosfochinasi aumentata >5 x ULN ^{a,c} | Peso aumentato |

^a Include cambiamenti rilevati durante il monitoraggio di laboratorio (vedere testo sotto).

^b La frequenza di herpes zoster è basata sugli studi clinici sull'artrite reumatoide.

^c La frequenza di acne e creatinfosfochinasi aumentata >5 x ULN (*upper limit of normal*, limite superiore del valore normale) si basa sull'insieme degli studi clinici su artrite reumatoide e dermatite atopica. Nei pazienti trattati con baricitinib negli studi clinici sull'artrite reumatoide, la frequenza di questi eventi è stata non comune.

^dLa frequenza di infezione polmonare, piastrinosi > 600 x 10⁹ cells/L, nausea e ALT ≥ 3 x ULN si basa sull'insieme degli studi clinici su artrite reumatoide e dermatite atopica. Nei pazienti trattati con baricitinib negli studi clinici sulla dermatite atopica, la frequenza di questi eventi era non comune.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Patologie gastrointestinali

Negli studi clinici sull'artrite reumatoide, nei pazienti mai trattati, durante 52 settimane, la frequenza della nausea è stata superiore nella terapia di associazione metotrexato e Olumiant (9,3%) rispetto al solo metotrexato (6,2%) o al solo Olumiant (4,4%). La nausea è stata più frequente durante le prime 2 settimane di trattamento. Negli studi clinici sulla dermatite atopica fino a 16 settimane, la frequenza della nausea con Olumiant è stata dello 0,8%.

Negli studi clinici controllati fino a 16 settimane sull'artrite reumatoide, il dolore addominale si è verificato nel 2,1% dei pazienti trattati con Olumiant 4 mg e nell'1,4% dei pazienti trattati con placebo. La frequenza del dolore addominale negli studi clinici sulla dermatite atopica è stata simile. I casi sono stati solitamente lievi, transitori, non associati ad infezione o patologie infiammatorie gastrointestinali, e non hanno determinato l'interruzione del trattamento.

Infezioni

Artrite Reumatoide

Negli studi clinici controllati, fino a 16 settimane, il tasso di incidenza di tutte le infezioni (tasso di pazienti con ≥ 1 evento per 100 pazienti/anno di esposizione) è stato 101 con Olumiant rispetto a 83 nel gruppo placebo. La maggior parte delle infezioni è stata di gravità da lieve a moderata. Negli studi fino a 16 settimane che comprendevano entrambe le dosi, le infezioni sono state riportate nel 31,9%, 28,8% e 24,1% dei pazienti, rispettivamente nei gruppi a 4 mg, 2 mg e placebo. Le percentuali di ADR correlate ad infezioni riportate per Olumiant rispetto al placebo sono state: infezioni del tratto respiratorio superiore (14,7% vs. 11,7%), infezioni del tratto urinario (3,4% vs. 2,7%), gastroenteriti (1,6% vs. 0,8%), herpes simplex (1,8% vs. 0,7%) e herpes zoster (1,4% vs. 0,4%). Nei pazienti mai trattati, fino a 52 settimane, la frequenza delle infezioni del tratto respiratorio superiore è stata maggiore per la terapia di associazione metotrexato e Olumiant (26,0%) rispetto a metotrexato da solo (22,9%) o Olumiant da solo (22,0%). La percentuale di infezioni gravi con Olumiant (1,1%) è stata simile al placebo (1,2%). Per Olumiant, le infezioni gravi più comuni sono state herpes zoster e cellulite. La percentuale di infezioni gravi è rimasta stabile durante l'esposizione a lungo termine. Il tasso di incidenza globale di infezioni gravi nel programma di studi clinici è stato di 3,2 per 100 pazienti/anno.

Dermatite Atopica

Negli studi controllati fino a 16 settimane, il tasso di incidenza di tutte le infezioni (tasso di pazienti con eventi ≥ 1 per 100 pazienti/anno di esposizione) è stato 155 con Olumiant 4 mg rispetto a 118 nel gruppo placebo. La maggior parte delle infezioni è stata di gravità da lieve a moderata. Le infezioni sono state riportate nel 31,5%, 29,8% e 24,2% di pazienti fino a 16 settimane nei gruppi rispettivamente a 4 mg, 2 mg e placebo. La percentuale di ADR correlate ad infezioni, riportate per Olumiant 4 mg rispetto al placebo sono state: infezione del tratto respiratorio superiore (17,5% vs. 14,1%), infezioni del tratto urinario (2,0% vs. 0,8%), gastroenteriti (1,2% vs. 0,5%), herpes simplex (6,1% vs. 2,7%), herpes zoster (0% vs. 0,3%) e infezioni polmonari (0% vs 0,1%). Negli studi clinici sulla dermatite atopica, la frequenza delle infezioni è stata generalmente simile a quella osservata nei pazienti con artrite reumatoide ad eccezione dell'infezione polmonare che è stata non comune e dell'herpes zoster che è stato molto raro. Ci sono state meno infezioni della pelle che hanno richiesto terapia antibiotica nel trattamento con Olumiant 4 mg (3,4%) rispetto a placebo (4,4%). La stessa percentuale di pazienti con infezioni gravi è stata osservata con Olumiant 4 mg e placebo (0,6%). Il tasso di incidenza globale delle infezioni gravi nel programma di studi clinici con baricitinib nella dermatite atopica è stato 2,1 per 100 pazienti-anno.

Aumento delle transaminasi epatiche

Negli studi controllati sull'artrite reumatoide, fino a 16 settimane, sono stati osservati aumenti di alanina transaminasi (ALT) e aspartato transaminasi (AST) ≥ 3 volte il limite superiore del valore normale (ULN) in 1,4% e 0,8% dei pazienti trattati con Olumiant in confronto, rispettivamente, a 1,0 % e 0,8 % dei pazienti trattati con placebo.

Nei pazienti mai trattati, l'associazione di Olumiant con medicinali potenzialmente epatotossici, come metotrexato, ha determinato una maggiore frequenza di questi aumenti. Fino a 52 settimane, la frequenza degli aumenti di ALT e AST ≥ 3 volte ULN è stata maggiore per la terapia di associazione metotrexato e Olumiant (7,5% e 3,8%) rispetto a metotrexato da solo (2,9% e 0,5%) o Olumiant da solo (1,9% e 1,3%).

Negli studi controllati sulla dermatite atopica, fino a 16 settimane, l'innalzamento di ALT e AST $\geq 3 \times$ ULN è stato osservato sporadicamente nello 0,2% e 0,5% dei pazienti trattati con Olumiant 4 mg, in confronto rispettivamente allo 0,8% e 0,8% di pazienti trattati con placebo.

Per tutte le indicazioni, aumenti dose-dipendenti dell'attività delle ALT e AST sono stati riportati negli studi che si estendevano oltre 16 settimane. Nella maggior parte dei casi l'innalzamento delle transaminasi epatiche è stato asintomatico e transitorio. Il grado e l'incidenza dell'aumento di ALT/AST sono rimasti stabili nel tempo, incluso durante lo studio di estensione a lungo termine.

Aumenti dei lipidi

Negli studi clinici sull'artrite reumatoide, il trattamento con baricitinib era associato con aumenti dose-dipendenti dei parametri lipidici, compresi il colesterolo totale, i trigliceridi, il colesterolo LDL e il colesterolo HDL. Non c'è stata variazione del rapporto LDL/HDL. Gli aumenti sono stati osservati a 12 settimane e in seguito sono rimasti stabili ad un valore superiore al basale, incluso lo studio di estensione a lungo termine.

Negli studi nei quali sono state incluse entrambe le dosi, è stata osservata una correlazione con la dose per l'aumento del colesterolo totale $\geq 5,17$ mmol/L riportata nel 48,8%, 34,7% e 17,8% dei pazienti fino a 16 settimane, rispettivamente, nei gruppi trattati con 4 mg, 2 mg e con placebo.

Gli aumenti del colesterolo LDL si riducono ai livelli pre-trattamento in risposta alla terapia con statine. Negli studi clinici sulla dermatite atopica il trattamento con baricitinib è stato associato ad un innalzamento dei parametri lipidici compresi il colesterolo totale, il colesterolo LDL e il colesterolo HDL. Gli aumenti sono stati osservati a 12 settimane, i valori medi di colesterolo totale e colesterolo LDL sono aumentati fino alla settimana 52. Non c'è stato aumento del rapporto LDL/HDL. Negli studi controllati fino a 16 settimane non è stata osservata nessuna relazione con la dose per quanto riguarda il colesterolo totale, colesterolo LDL o colesterolo HDL. Non c'è stato aumento dei livelli di trigliceridi.

Negli studi controllati fino a 16 settimane, sono state osservate le seguenti percentuali per Olumiant 4 mg vs placebo:

- Aumento del colesterolo totale $\geq 5,17$ mmol/L:
 - Artrite reumatoide: rispettivamente 49,1% vs. 15,8%
 - Dermatite Atopica rispettivamente 20,7% vs. 10,0%
- Aumento del colesterolo LDL $\geq 3,36$ mmol/L:
 - Artrite reumatoide: rispettivamente 33,6% vs. 10,3%
 - Dermatite atopica rispettivamente 13,2% vs. 6,3%,
- Aumento del colesterolo HDL $\geq 1,55$ mmol/L:
 - Artrite reumatoide rispettivamente 42,7% vs. 13,8%
 - Dermatite atopica rispettivamente 25,3% vs. 14,7%

- Aumento dei trigliceridi $\geq 5,65$ mmol/L:
 - Artrite Reumatoide: rispettivamente 0,4% vs. 0,5%
 - Dermatite atopica: rispettivamente 0,7% vs. 0,8%,

Creatinfosfochinasi (CPK)

Negli studi controllati sull'artrite reumatoide, fino a 16 settimane, gli aumenti dei valori di CPK sono stati non comuni. Aumenti significativi ($> 5 \times$ ULN) si sono verificati nello 0,8% dei pazienti trattati con Olumiant e nello 0,3% dei pazienti trattati con placebo. Una correlazione con la dose è stata osservata negli aumenti dei valori di CPK ≥ 5 volte ULN, riportati nell'1,5%, 0,8% e 0,6% dei pazienti a 16 settimane, rispettivamente, nei gruppi trattati con 4 mg, 2 mg e con placebo. La maggior parte dei casi è stata transitoria e non ha richiesto la sospensione del trattamento.

Negli studi controllati sulla dermatite atopica, fino a 16 settimane, gli aumenti dei valori di CPK sono stati comuni e si sono verificati nel 3,3%, 2,5%, e 1,9% di pazienti trattati rispettivamente con Olumiant 4 mg, 2 mg e placebo. Per tutte le indicazioni, la maggior parte dei casi di aumento di CPK è stata transitoria e non ha richiesto interruzione del trattamento.

Negli studi clinici sull'artrite reumatoide e sulla dermatite atopica, non ci sono stati casi confermati di rhabdomiolisi. Gli aumenti dei valori di CPK sono stati osservati a 4 settimane e da allora in poi sono rimasti stabili ad un valore superiore a quello basale, anche durante lo studio di estensione a lungo termine.

Neutropenia

Negli studi controllati sull'artrite reumatoide e sulla dermatite atopica, fino a 16 settimane, diminuzioni della conta dei neutrofili sotto 1×10^9 cellule/L si sono verificate nello 0,2% dei pazienti trattati con Olumiant rispetto allo 0% dei pazienti trattati con placebo. Non c'è stata una chiara correlazione fra le diminuzioni della conta dei neutrofili e il verificarsi di infezioni gravi. Tuttavia, negli studi clinici, il trattamento è stato interrotto in risposta ad una ANC $< 1 \times 10^9$ cellule/L. Il grado e l'incidenza delle diminuzioni della conta dei neutrofili sono rimasti stabili nel tempo ad un valore inferiore a quello basale, anche durante lo studio di estensione a lungo termine.

Trombocitosi

Negli studi controllati sull'artrite reumatoide, fino a 16 settimane, aumenti della conta piastrinica superiori a 600×10^9 cellule/L si sono verificati nel 2,0% dei pazienti trattati con Olumiant 4 mg e nell'1,1% dei pazienti trattati con placebo. Negli studi controllati sulla dermatite atopica, fino a 16 settimane, aumenti della conta piastrinica superiori a 600×10^9 cellule/L si sono verificati nello 0,6% di pazienti trattati con Olumiant 4 mg e nello 0% di pazienti trattati con placebo. La frequenza della piastrinosi negli studi sulla dermatite atopica è stata non comune ed era più bassa di quella osservata nei pazienti con artrite reumatoide.

Non è stata osservata un'associazione fra aumenti della conta piastrinica ed eventi avversi di natura trombotica. Il grado e l'incidenza di aumenti della conta piastrinica sono rimasti stabili nel tempo ad un valore superiore a quello basale, anche durante lo studio di estensione a lungo termine.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Singole dosi fino a 40 mg e dosi multiple fino a 20 mg al giorno per 10 giorni sono state somministrate negli studi clinici in assenza di una tossicità dose-limitante. Gli eventi avversi sono stati comparabili con quelli osservati a dosi più basse e non sono state identificate tossicità specifiche. I dati di farmacocinetica di una singola dose di 40 mg in volontari sani indicano che più del 90% della dose

somministrata si prevede che venga eliminata entro 24 ore. In caso di sovradosaggio, si raccomanda che il paziente sia monitorato per segni e sintomi di reazioni avverse. Pazienti che sviluppano reazioni avverse devono ricevere un trattamento appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunosoppressori selettivi, codice ATC: L04AA37

Meccanismo d'azione

Baricitinib è un inibitore selettivo e reversibile di Janus chinasi (JAK)1 e JAK2. Nei saggi enzimatici isolati, baricitinib ha inibito le attività di JAK1, JAK2, tirosina chinasi 2 e JAK3 con valori di IC₅₀ di 5,9, 5,7, 53 e > 400 nM, rispettivamente.

I Janus chinasi (JAK) sono enzimi che trasducono segnali intracellulari dai recettori sulla superficie cellulare per una serie di citochine e di fattori di crescita coinvolti nella ematopoiesi, nell'infiammazione e nella funzione immunitaria. All'interno del percorso di segnalazione intracellulare, i JAK fosforilano ed attivano trasduttori di segnale e attivatori della trascrizione (STAT), che inducono l'espressione del gene all'interno della cellula. Baricitinib modula queste vie di segnalazione inibendo parzialmente l'attività enzimatica di JAK1 e JAK2, riducendo in tal modo la fosforilazione e l'attivazione degli STAT.

Effetti farmacodinamici

Inibizione di IL-6 indotta dalla fosforilazione di STAT3

La somministrazione di baricitinib ha determinato una inibizione dose-dipendente di IL-6 indotta dalla fosforilazione di STAT3 nel sangue intero di soggetti sani, con massima inibizione osservata 2 ore dopo la somministrazione e tornata prossima ai valori basali entro 24 ore.

Immunoglobuline

Dopo l'inizio del trattamento con Olumiant i valori sierici medi delle IgG, IgM e IgA sono diminuiti entro 12 settimane, e sono rimasti stabili ad un valore inferiore rispetto al basale per almeno 104 settimane. Per la maggior parte dei pazienti, le variazioni nelle immunoglobuline si sono verificate entro il normale range di riferimento.

Linfociti

Dopo l'inizio del trattamento con Olumiant la media della conta assoluta dei linfociti è aumentata entro la prima settimana, è tornata al valore basale entro 24 settimane, e poi è rimasta stabile per almeno 104 settimane. Per la maggior parte dei pazienti, le variazioni nella conta dei linfociti si sono verificate entro il normale range di riferimento.

Proteina C-reattiva

Nei pazienti con artrite reumatoide, diminuzioni sieriche della proteina C-reattiva (PCR) sono state osservate fin dalla prima settimana dopo l'inizio del trattamento con Olumiant e sono state mantenute durante la somministrazione.

Creatinina

Nell'artrite reumatoide baricitinib ha indotto un aumento medio dei livelli sierici di creatinina di 3,8 micromol/L dopo due settimane di trattamento, rispetto al placebo, ed in seguito è rimasto stabile fino a 104 settimane di trattamento. Questo può essere dovuto all'inibizione della secrezione di creatinina da parte di baricitinib nei tubuli renali. Di conseguenza, le valutazioni del tasso di filtrazione glomerulare basate sui valori della creatinina sierica possono essere leggermente ridotte, in assenza di una effettiva perdita della funzione renale o del verificarsi di eventi avversi renali. Nella

dermatite atopica sono state fatte osservazioni simili. Nella dermatite atopica, baricitinib è stato associato ad una diminuzione della cistatina C (usata anche per stimare il grado di filtrazione glomerulare) di 0,1 mg/L alla settimana 4, senza ulteriori diminuzioni notate fino alla settimana 16.

Modelli di cute in vitro

In un modello di pelle umana in vitro trattato con citochine pro-infiammatorie (come IL-4, IL-13, IL-31), baricitinib ha ridotto l'espressione di pSTAT3 nei cheratinociti epidermici e ha aumentato l'espressione di filaggrina, una proteina che gioca un ruolo nella funzione della barriera cutanea e nella patogenesi della dermatite atopica.

Studio su vaccini

L'influenza di baricitinib sulla risposta umorale a vaccini non-vivi è stata valutata in 106 pazienti con artrite reumatoide in trattamento stabile con baricitinib 2 o 4 mg, che hanno ricevuto un vaccino inattivato antipneumococcico o antitetanico. La maggioranza di questi pazienti (n=94) erano co-trattati con metotrexato. Per la popolazione totale, la risposta immunitaria IgG per la vaccinazione antipneumococcica è risultata soddisfacente nel 68,0% dei pazienti (95% CI: 58,4%, 76,2%). Nel 43,1% dei pazienti (95% CI: 34,0%, 52,8%), è stata raggiunta una risposta immunitaria IgG soddisfacente alla vaccinazione antitetanica.

Efficacia clinica

Artrite reumatoide

L'efficacia e la sicurezza di Olumiant una volta al giorno è stata valutata in 4 studi multicentrici di fase III, randomizzati, in doppio cieco, effettuati in pazienti con artrite reumatoide attiva da moderata a severa diagnosticata secondo i criteri ACR/EULAR 2010 (vedere Tabella 3). Sono stati inclusi negli studi i pazienti oltre i 18 anni di età. Al basale era richiesta la presenza di almeno 6 articolazioni dolenti e 6 articolazioni tumefatte. Tutti i pazienti che hanno completato questi studi potevano essere arruolati nello studio di estensione a lungo termine della durata massima di 4 anni di trattamento continuato.

Lo studio RA-BEGIN in pazienti MTX-naïve è di supporto per la popolazione target di pazienti con una risposta inadeguata, o con intolleranza, ad altri DMARD (paragrafo 4.1).

Tabella 3. Sintesi dello studio clinico

| Nome dello studio (Durata) | Popolazione (Numero) | Bracci di trattamento | Sintesi delle misure di esito principali |
|-----------------------------------|---------------------------------|--|---|
| RA-BEGIN (52 settimane) | MTX-naïve ¹ (584) | <ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg QD • Olumiant 4 mg QD +MTX • MTX | <ul style="list-style-type: none"> • Endpoint primario: ACR20 alla 24^a settimana • Funzione fisica (HAQ-DI) • Progressione radiografica (mTSS) • Bassa attività di malattia e remissione (SDAI) |
| RA-BEAM (52 settimane) | MTX-IR ² (1305) | <ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg QD • Adalimumab 40 mg SC Q2W • Placebo <p>Tutti i pazienti con terapia di fondo con MTX</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Endpoint primario: ACR20 alla 12^a settimana • Funzione fisica (HAQ-DI) • Progressione radiografica (mTSS) • Bassa attività di malattia e remissione (SDAI) • Rigidità articolare mattutina |
| RA-BUILD (24 settimane) | cDMARD-IR ³ (684) | <ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg QD • Olumiant 2 mg QD • Placebo <p>Con terapia di fondo con cDMARD⁵ stabile all'entrata nello studio.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Endpoint primario: ACR20 alla 12^a settimana • Funzione fisica (HAQ-DI) • Bassa attività di malattia e remissione (SDAI) • Progressione radiografica (mTSS) • Rigidità articolare mattutina |
| RA-BEACON (24 settimane) | TNF-IR ⁴ (527) | <ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg QD • Olumiant 2 mg QD • Placebo <p>Con terapia di fondo con cDMARD⁵</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Endpoint primario: ACR20 alla 12^a settimana • Funzione fisica (HAQ-DI) • Bassa attività di malattia e remissione (SDAI) |

Abbreviazioni: QD = Una volta al giorno; Q2W = Una volta ogni 2 settimane; SC = Via sottocutanea; ACR = American College of Rheumatology; SDAI = Indice semplificato di attività della malattia; HAQ-DI = Indice del questionario di disabilità per la valutazione della salute; mTSS = Punteggio Totale Sharp modificato

¹ Pazienti che avevano ricevuto meno di 3 dosi di metotrexato (MTX); naïve agli altri DMARD convenzionali o biologici

² Pazienti che avevano una risposta inadeguata al metotrexato (+/- altri DMARD); naïve ai biologici

³ Pazienti che avevano una risposta inadeguata o erano stati intolleranti a ≥ 1 cDMARD); naïve ai biologici

⁴ Pazienti che avevano una risposta inadeguata o erano stati intolleranti a ≥ 1 bDMARD); includendo almeno un inibitore TNF

⁵ I più comuni cDMARD in associazione hanno incluso metotrexato, idrossiclorochina, leflunomide e sulfasalazina

Risposta clinica

In tutti gli studi, i pazienti trattati con Olumiant 4 mg una volta al giorno avevano statisticamente una risposta ACR20, ACR50 e ACR70 a 12 settimane significativamente più alta rispetto al placebo, MTX o adalimumab (vedere Tabella 4). Il tempo di insorgenza dell'efficacia è stata rapida attraverso le differenti misurazioni con risposte significativamente maggiori osservate fin dalla settimana 1. Sono stati osservati tassi di risposta durevole e continuata, con risposte ACR20/50/70 mantenute per almeno 2 anni includendo lo studio di estensione a lungo termine.

Il trattamento con Olumiant 4 mg, da solo o in associazione con cDMARD, ha determinato miglioramenti significativi in tutti i singoli componenti ACR, tra cui il numero delle articolazioni dolenti e tumefatte, le valutazioni globali del paziente e del medico, HAQ-DI, la valutazione del dolore e della PCR, rispetto al placebo o al MTX in monoterapia. Nello studio RA-BEAM, il trattamento con Olumiant ha determinato un miglioramento significativo alle settimane 12, 24 e 52 rispetto ad adalimumab nelle valutazioni globali del paziente e del medico, HAQ-DI, la valutazione del dolore e della PCR.

In studi controllati con placebo nei quali non era richiesto l'uso di MTX, 501 soggetti randomizzati a baricitinib 2 mg o 4 mg hanno ricevuto MTX come terapia di fondo, e 303 hanno ricevuto DMARD convenzionali diversi da MTX (circa la metà con MTX e l'altra metà senza). I più comuni DMARD usati in associazione in questi soggetti sono stati MTX (79% dei pazienti), idrossiclorochina (19%), leflunomide (11%), e sulfasalazina (9%). Nei sottogruppi definiti in base ai tipi di DMARD concomitanti utilizzati in associazione con baricitinib non sono state osservate differenze rilevanti per quanto riguarda efficacia e sicurezza.

Bassa attività di malattia e remissione

Una percentuale maggiore statisticamente significativa di pazienti trattati con Olumiant 4 mg rispetto al placebo o al MTX ha ottenuto la remissione, come stabilita mediante SDAI ≤ 3.3 e CDAI ≤ 2.8 , alle settimane 12 e 24 (Tabella 4).

In tutti e 4 gli studi, una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con Olumiant 4 mg rispetto al placebo o al MTX ha ottenuto una bassa attività di malattia o la remissione (DAS28-VES o DAS28-hsPCR ≤ 3.2 e DAS28-VES o DAS28-hsPCR < 2.6) alle settimane 12 e 24.

Le percentuali maggiori di remissione rispetto al placebo sono state osservate fin dalla settimana 4. Includendo i dati da uno studio di estensione a lungo termine, la remissione e le basse percentuali di attività di malattia sono state mantenute per almeno 2 anni.

Tabella 4: Risposta, Remissione e Funzione fisica

| Studio | RA-BEGIN pazienti MTX-naïve | | | RA-BEAM pazienti MTX-IR | | | RA-BUILD pazienti cDMARD-IR | | | RA-BEACON pazienti TNF-IR | | |
|---|--------------------------------|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------|--------------------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|---------------------|---------------------|
| | MTX | OLU 4 mg | OLU 4 mg +MTX | PBO | OLU 4 mg | ADA 40 mg Q2W | PBO | OLU 2 mg | OLU 4 mg | PBO | OLU 2 mg | OLU 4 mg |
| N | 210 | 159 | 215 | 488 | 487 | 330 | 228 | 229 | 227 | 176 | 174 | 177 |
| ACR20: | | | | | | | | | | | | |
| Settimana 12 | 59 % | 79 % ^{***} | 77 % ^{***} | 40 % | 70 % ^{***†} | 61 % ^{***} | 39 % | 66 % ^{***} | 62 % ^{***} | 27 % | 49 % ^{***} | 55 % ^{***} |
| Settimana 24 | 62 % | 77 % ^{**} | 78 % ^{***} | 37 % | 74 % ^{***†} | 66 % ^{***} | 42 % | 61 % ^{***} | 65 % ^{***} | 27 % | 45 % ^{***} | 46 % ^{***} |
| Settimana 52 | 56 % | 73 % ^{***} | 73 % ^{***} | | 71 % ^{††} | 62 % | | | | | | |
| ACR50: | | | | | | | | | | | | |
| Settimana 12 | 33 % | 55 % ^{***} | 60 % ^{***} | 17 % | 45 % ^{***††} | 35 % ^{***} | 13 % | 33 % ^{***} | 34 % ^{***} | 8 % | 20 % ^{**} | 28 % ^{***} |
| Settimana 24 | 43 % | 60 % ^{**} | 63 % ^{***} | 19 % | 51 % ^{***} | 45 % ^{***} | 21 % | 41 % ^{***} | 44 % ^{***} | 13 % | 23 % [*] | 29 % ^{***} |
| Settimana 52 | 38 % | 57 % ^{***} | 62 % ^{***} | | 56 % [†] | 47 % | | | | | | |
| ACR70: | | | | | | | | | | | | |
| Settimana 12 | 16 % | 31 % ^{***} | 34 % ^{***} | 5 % | 19 % ^{***†} | 13 % ^{***} | 3 % | 18 % ^{***} | 18 % ^{***} | 2 % | 13 % ^{***} | 11 % ^{**} |
| Settimana 24 | 21 % | 42 % ^{***} | 40 % ^{***} | 8 % | 30 % ^{***†} | 22 % ^{***} | 8 % | 25 % ^{***} | 24 % ^{***} | 3 % | 13 % ^{***} | 17 % ^{***} |
| Settimana 52 | 25 % | 42 % ^{***} | 46 % ^{***} | | 37 % | 31 % | | | | | | |
| DAS28-hsPCR ≤ 3.2: | | | | | | | | | | | | |
| Settimana 12 | 30 % | 47 % ^{***} | 56 % ^{***} | 14 % | 44 % ^{***††} | 35 % ^{***} | 17 % | 36 % ^{***} | 39 % ^{***} | 9 % | 24 % ^{***} | 32 % ^{***} |
| Settimana 24 | 38 % | 57 % ^{***} | 60 % ^{***} | 19 % | 52 % ^{***} | 48 % ^{***} | 24 % | 46 % ^{***} | 52 % ^{***} | 11 % | 20 % [*] | 33 % ^{***} |
| Settimana 52 | 38 % | 57 % ^{***} | 63 % ^{***} | | 56 % [†] | 48 % | | | | | | |
| DAS28-VES ≤ 3.2: | | | | | | | | | | | | |
| Settimana 12 | 15 % | 21 % | 34 % ^{***} | 7 % | 24 % ^{***} | 21 % ^{***} | 7 % | 21 % ^{***} | 22 % ^{***} | 4 % | 13 % ^{**} | 12 % ^{**} |
| Settimana 24 | 23 % | 36 % ^{**} | 39 % ^{***} | 10 % | 32 % ^{***} | 34 % ^{***} | 10 % | 29 % ^{***} | 32 % ^{***} | 7 % | 11 % | 17 % ^{**} |
| Settimana 52 | 27 % | 36 % | 45 % ^{***} | | 39 % | 36 % | | | | | | |
| SDAI ≤ 3.3: | | | | | | | | | | | | |
| Settimana 12 | 6 % | 14 % [*] | 20 % ^{***} | 2 % | 8 % ^{***} | 7 % ^{***} | 1 % | 9 % ^{***} | 9 % ^{***} | 2 % | 2 % | 5 % |
| Settimana 24 | 10 % | 22 % ^{**} | 23 % ^{***} | 3 % | 16 % ^{***} | 14 % ^{***} | 4 % | 17 % ^{***} | 15 % ^{***} | 2 % | 5 % | 9 % ^{**} |
| Settimana 52 | 13 % | 25 % ^{**} | 30 % ^{***} | | 23 % | 18 % | | | | | | |
| CDAI ≤ 2.8: | | | | | | | | | | | | |
| Settimana 12 | 7 % | 14 % [*] | 19 % ^{***} | 2 % | 8 % ^{***} | 7 % ^{**} | 2 % | 10 % ^{***} | 9 % ^{***} | 2 % | 3 % | 6 % |
| Settimana 24 | 11 % | 21 % ^{**} | 22 % ^{**} | 4 % | 16 % ^{***} | 12 % ^{***} | 4 % | 15 % ^{***} | 15 % ^{***} | 3 % | 5 % | 9 % [*] |
| Settimana 52 | 16 % | 25 % [*] | 28 % ^{**} | | 22 % | 18 % | | | | | | |
| HAQ-DI Minima Differenza Clinicamente Importante (riduzione del punteggio HAQ-DI di ≥ 0.30): | | | | | | | | | | | | |
| Settimana 12 | 60 % | 81 % ^{***} | 77 % ^{***} | 46 % | 68 % ^{***} | 64 % ^{***} | 44 % | 60 % ^{***} | 56 % ^{**} | 35 % | 48 % [*] | 54 % ^{***} |
| Settimana 24 | 66 % | 77 % [*] | 74 % | 37 % | 67 % ^{***†} | 60 % ^{***} | 37 % | 58 % ^{***} | 55 % ^{***} | 24 % | 41 % ^{***} | 44 % ^{***} |
| Settimana 52 | 53 % | 65 % [*] | 67 % ^{**} | | 61 % | 55 % | | | | | | |

Nota: Percentuali di pazienti responder ad ogni momento sulla base di quelli inizialmente randomizzati al trattamento (N). I pazienti che hanno interrotto o che hanno ricevuto una terapia di salvataggio sono stati considerati successivamente come non-responder.

Abbreviazioni: ADA = adalimumab; MTX = metotrexato; OLU = Olumiant; PBO = Placebo

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 vs. placebo (vs. MTX per lo studio RA-BEGIN)

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 vs. adalimumab

Risposta radiografica

L'effetto di Olumiant sulla progressione del danno articolare strutturale è stato valutato radiograficamente negli studi RA-BEGIN, RA-BEAM e RA-BUILD e stabilito utilizzando l'indice totale di Sharp modificato (mTSS) ed i suoi componenti, l'indice di erosione e di riduzione della rima articolare.

Il trattamento con Olumiant 4 mg ha determinato un'inibizione statisticamente significativa della progressione del danno articolare strutturale (Tabella 5). Le analisi dell'indice di erosione e di riduzione della rima articolare sono state coerenti con i punteggi complessivi. La percentuale di pazienti senza progressione radiografica (variazione del mTSS ≤ 0) è stata significativamente più alta con Olumiant 4 mg rispetto al placebo alle settimane 24 e 52.

Tabella 5. Alterazioni radiografiche

| Studio | RA-BEGIN pazienti MTX-naïve | | | RA-BEAM pazienti MTX-IR | | | RA-BUILD pazienti cDMARD-IR | | |
|--|--------------------------------|-------------|-------------------|----------------------------|-------------|------------------|--------------------------------|-------------|-------------|
| | MTX | OLU 4 mg | OLU 4 mg + MTX | PBO ^a | OLU 4 mg | ADA 40 mg Q2W | PBO | OLU 2 mg | OLU 4 mg |
| Indice totale Sharp modificato, variazione media rispetto al basale: | | | | | | | | | |
| Settimana 24 | 0,61 | 0,39 | 0,29* | 0,90 | 0,41*** | 0,33*** | 0,70 | 0,33* | 0,15** |
| Settimana 52 | 1,02 | 0,80 | 0,40** | 1,80 | 0,71*** | 0,60*** | | | |
| Indice di erosione, variazione media rispetto al basale: | | | | | | | | | |
| Settimana 24 | 0,47 | 0,33 | 0,26* | 0,61 | 0,29*** | 0,24*** | 0,47 | 0,30 | 0,11** |
| Settimana 52 | 0,81 | 0,55 | 0,34** | 1,23 | 0,51*** | 0,42*** | | | |
| Indice di riduzione della rima articolare, variazione media rispetto al basale: | | | | | | | | | |
| Settimana 24 | 0,14 | 0,06 | 0,03 | 0,29 | 0,12** | 0,10** | 0,23 | 0,03* | 0,04* |
| Settimana 52 | 0,21 | 0,25 | 0,06 | 0,58 | 0,21*** | 0,19** | | | |
| Percentuale di pazienti senza progressione radiografica^b: | | | | | | | | | |
| Settimana 24 | 68 % | 76 % | 81 %** | 70 % | 81 %*** | 83 %*** | 74 % | 72 % | 80 % |
| Settimana 52 | 66 % | 69 % | 80 %** | 70 % | 79 %** | 81 %** | | | |

Abbreviazioni: ADA = adalimumab; MTX = metotrexato; OLU = Olumiant; PBO = Placebo

^a Dati con placebo alla settimana 52 ottenuti usando una estrapolazione lineare

^b Assenza di progressione definita come una variazione del mTSS ≤ 0 .

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

Risposta relativa alla funzione fisica e risultati correlati alla salute

Il trattamento con Olumiant 4 mg, da solo o in associazione con cDMARD, ha determinato un significativo miglioramento della funzione fisica rispetto a tutti i comparatori (placebo, MTX, adalimumab), come misurato dalla HAQ-DI, a 12, 24 e 52 settimane. La percentuale di pazienti che hanno raggiunto un miglioramento clinicamente significativo ($HAQ-DI \geq 0.30$) è stata anche maggiore con Olumiant rispetto al placebo o a MTX alla settimana 12 (Tabella 4). I miglioramenti sono stati osservati fin dalla Settimana 1 e, negli studi RA-BEGIN e RA-BEAM, sono stati mantenuti fino a 52 settimane.

Il trattamento con Olumiant 4 mg, da solo o in associazione con cDMARD, ha determinato un significativo miglioramento del dolore rispetto a tutti i comparatori (placebo, MTX, adalimumab), misurato su una scala analogica visiva 0-100, a 12 settimane. Una riduzione del dolore statisticamente significativa è stata osservata fin dalla Settimana 1 e, negli studi RA-BEGIN e RA-BEAM, è stata mantenuta fino a 52 settimane.

Negli studi RA-BEAM e RA-BUILD, il trattamento con Olumiant 4 mg ha determinato un miglioramento significativo della durata media e della severità della rigidità articolare mattutina rispetto al placebo o adalimumab valutato utilizzando le agende elettroniche giornaliere dei pazienti per 12 settimane.

In tutti gli studi, i pazienti trattati con Olumiant hanno riportato miglioramenti nella qualità di vita riportata dal paziente, come risulta dal punteggio della componente fisica del Short Form (36) Health Survey (SF-36) e, nella fatica, come risulta dal punteggio sulla valutazione funzionale del Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F).

Olumiant 4 mg vs. 2 mg

Differenze di efficacia tra le dosi di 4 mg e 2 mg sono state più importanti nella popolazione bDMARD-IR (RA-BEACON), in cui miglioramenti statisticamente significativi nei componenti ACR del numero delle articolazioni tumefatte, numero delle articolazioni dolenti e VES sono stati osservati per Olumiant 4 mg rispetto al placebo alla settimana 24, ma non per Olumiant 2 mg rispetto al placebo. Inoltre, per entrambi gli studi RA-BEACON e RA-BUILD, la comparsa di efficacia è risultata più veloce e la dimensione dell'effetto è stata generalmente maggiore per i gruppi trattati con la dose di 4 mg rispetto a quelli trattati con la dose di 2 mg.

In uno studio di estensione a lungo termine, i pazienti provenienti dagli studi RA-BEAM, RA-BUILD e RA-BEACON che hanno ottenuto una costante bassa attività di malattia o una remissione (CDAI ≤ 10) dopo almeno 15 mesi di trattamento con Olumiant 4 mg una volta al giorno sono stati rirandomizzati 1:1 in doppio cieco continuando con 4 mg una volta al giorno o riducendo la dose a 2 mg una volta al giorno. In base al punteggio CDAI, la maggior parte dei pazienti ha mantenuto una bassa attività di malattia o una remissione:

- Alla settimana 12: 234/251 (93%) pazienti che hanno continuato con 4 mg vs. 207/251 (82%) che hanno ridotto a 2 mg ($p \leq 0,001$)
- Alla settimana 24: 163/191 (85%) pazienti che hanno continuato con 4 mg vs. 144/189 (76%) che hanno ridotto a 2 mg ($p \leq 0,05$)
- Alla settimana 48: 57/73 (78%) pazienti che hanno continuato con 4 mg vs. 51/86 (59%) che hanno ridotto a 2 mg ($p \leq 0,05$)

La maggior parte dei pazienti che dopo la riduzione della dose hanno perso il loro stato di bassa attività di malattia o di remissione poteva recuperare il controllo della malattia dopo aver riportato la dose a 4 mg.

Dermatite atopica

L'efficacia e la sicurezza di Olumiant in monoterapia o in combinazione con corticosteroidi topici (CST) sono state valutate in tre studi di Fase III randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, di 16 settimane (BREEZE-AD1, -AD2 e -AD7). Gli studi hanno incluso 1568 pazienti con dermatite atopica da moderata a severa definita secondo l'Investigator Global Assessment (IGA) con un punteggio ≥ 3 , un punteggio EASI (Eczema Area and Severity Index) ≥ 16 e un coinvolgimento della superficie corporea (BSA) $\geq 10\%$. I pazienti eleggibili avevano un'età superiore a 18 anni e avevano avuto una risposta non adeguata o erano intolleranti al trattamento topico. Ai pazienti era permesso ricevere un trattamento di salvataggio (che includeva terapia topica o sistemica), qualora considerati non-responder. Nello studio BREEZE-AD7, al basale, tutti i pazienti erano in terapia concomitante con corticosteroidi topici e ai pazienti era permesso usare inibitori topici della calcineurina. Tutti i pazienti che hanno completato questi studi erano eleggibili per l'arruolamento in uno studio a lungo termine (BREEZE AD-3) per continuare il trattamento fino a 2 anni.

Lo studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, BREEZE AD-4 ha valutato l'efficacia di baricitinib in combinazione con corticosteroidi topici, per 52 settimane in 463 pazienti con DA (dermatite atopica) da moderata a severa che avessero fallito o presentassero intolleranza o controindicazioni al trattamento con ciclosporina orale.

Caratteristiche Basali

Negli studi di fase III, controllati con placebo (BREEZE-AD1, -AD2, -AD7 ed -AD4), per tutti i gruppi di trattamento, il 37% erano donne, 64% erano caucasici, 31% erano asiatici, lo 0,6% erano neri e l'età media era 35,6 anni. In questi studi, dal 42% al 51% di pazienti aveva un IGA al basale di 4 (dermatite atopica severa) e dal 54% al 79% dei pazienti aveva ricevuto un precedente trattamento

sistemico per la dermatite atopica. Il punteggio medio dell'EASI al basale variava da 29,6 a 33,5, la media settimanale al basale secondo la Scala Numerica del Prurito (NRS) aveva un punteggio che variava da 6,5 a 7,1, la media basale del Dermatology Life Quality Index (DLQI) variava da 13,6 a 14,9 e la media basale del punteggio totale dell'Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) variava da 10,9 a 12,1.

Risposta Clinica

Studi in monoterapia di 16 settimane (BREEZE-AD1 e BREEZE-AD2) e in combinazione con CST (BREEZE-AD7)

Una percentuale significativamente maggiore di pazienti randomizzati a baricitinib 4 mg ha raggiunto una risposta IGA 0 o 1 (outcome primario), EASI75, o un miglioramento di ≥ 4 punti del prurito valutato con la NRS rispetto a placebo alla settimana 16 (Tabella 6). La figura 1 mostra la variazione percentuale media dell'EASI dal basale fino alla settimana 16.

Una percentuale significativamente maggiore di pazienti randomizzati a baricitinib 4 mg ha raggiunto un miglioramento del prurito di ≥ 4 -punti valutato con la scala NRS rispetto al placebo (entro la prima settimana di trattamento per BREEZE-AD1 e AD2 e già dalla settimana 2 per BREEZE-AD7; $p < 0,002$).

Gli effetti del trattamento nei sottogruppi (peso, età, genere, razza, severità della patologia e precedenti trattamenti, inclusi gli immunosoppressori) sono stati consistenti con i risultati nella popolazione complessiva dello studio.

Tabella 6. Efficacia di baricitinib alla settimana 16 (FAS^a)

| Studio | Monoterapia | | | | | | In combinazione con CST | | |
|--|-------------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|-------------------------|-----------------|-----------------|
| | BREEZE- AD1 | | | BREEZE-AD2 | | | BREEZE- AD7 | | |
| Gruppo di trattamento | PBO | BARI 2 mg | BARI 4 mg | PBO | BARI 2 mg | BARI 4 mg | PBO + CST | BARI 2 mg + CST | BARI 4 mg + CST |
| N | 249 | 123 | 125 | 244 | 123 | 123 | 109 | 109 | 111 |
| IGA 0 o 1, % responder ^{b, c} | 4,8 | 11,4** | 16,8** | 4,5 | 10,6** | 13,8** | 14,7 | 23,9 | 30,6** |
| EASI-75, % responder ^c | 8,8 | 18,7** | 24,8** | 6,1 | 17,9** | 21,1** | 22,9 | 43,1* | 47,7** |
| Scala NRS del prurito (≥ 4 punti di miglioramento) responder ^{c, d} | 7,2 | 12,0 | 21,5** | 4,7 | 15,1** | 18,7** | 20,2 | 38,1* | 44,0** |

BARI = Baricitinib; PBO = Placebo

*statisticamente significativo vs placebo senza aggiustamento per molteplicità, **statisticamente significativo vs placebo con aggiustamento per molteplicità.

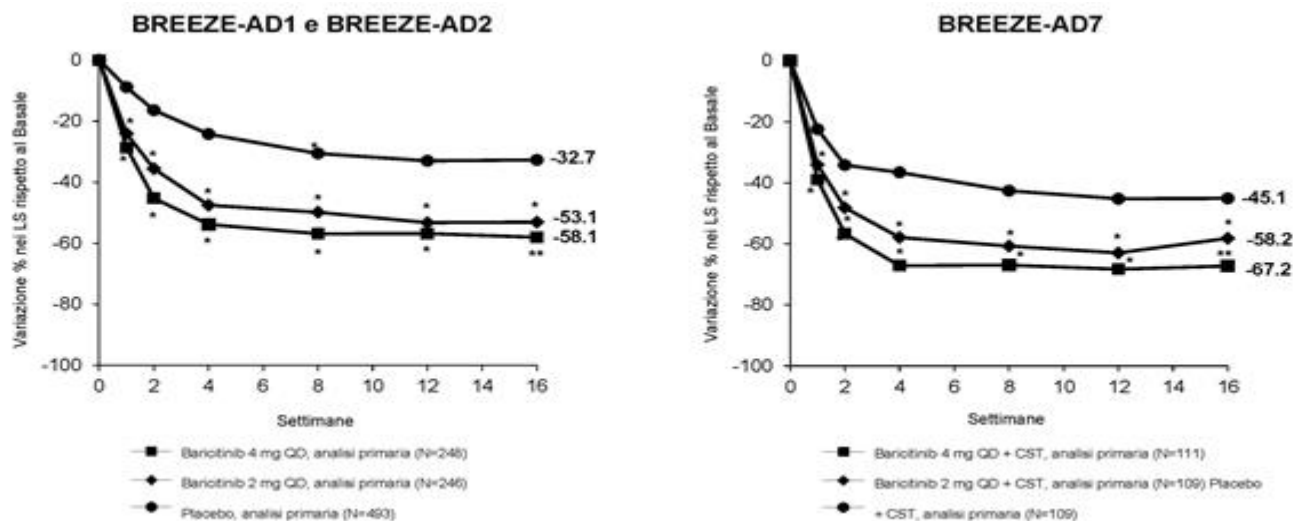
^a Il set completo dell'analisi (FAS) include tutti i pazienti randomizzati.

^b Il soggetto responder è stato definito come un paziente con IGA 0 o 1 ("clear" o "almost clear") con una riduzione ≥ 2 punti su una scala IGA 0-4.

^c Imputazione Non-Responder: i pazienti che hanno ricevuto un trattamento "di salvataggio" o con dati mancanti sono stati considerati come non-responder.

^d Risultati mostrati nel sottogruppo di pazienti eleggibili per la valutazione (pazienti con NRS prurito ≥ 4 al basale).

Figura 1. Variazione percentuale media dell'EASI dal basale (FAS)^a



LS = minimi quadrati; *statisticamente significativo vs placebo senza aggiustamento per molteplicità,

**statisticamente significativo vs placebo con aggiustamento per molteplicità.

^a Il set completo dell'analisi (FAS) include tutti i pazienti randomizzati. I dati raccolti dopo la "terapia di salvataggio" o dopo sospensione permanente del farmaco in studio sono stati considerati dati mancanti. I dati LS medi provengono dall'analisi statistica MMRM modello misto per misure ripetute

Mantenimento della Risposta

Per valutare il mantenimento della risposta, 1.373 soggetti trattati con baricitinib per 16 settimane negli studi BREEZE-AD1 (N = 541), BREEZE-AD2 (N = 540) e BREEZE-AD7 (N = 292) sono stati considerati eleggibili ad essere arruolati in uno studio di estensione a lungo termine BREEZE-AD3. I dati sono disponibili fino a 68 settimane di trattamento complessivo per i pazienti provenienti dallo studio BREEZE-AD1 e BREEZE -AD2 e fino a 32 settimane di trattamento complessivo per i pazienti provenienti dal BREEZE-AD7. È stata osservata una risposta continuativa nei pazienti che avevano ottenuto almeno qualche risposta (IGA 0, 1 o 2) dopo aver iniziato baricitinib.

Qualità di vita/Outcomes riferiti dal paziente nella dermatite atopica

In entrambi gli studi in monoterapia (BREEZE-AD1 e BREEZE-AD2) e nello studio in combinazione con CST (BREEZE-AD7), baricitinib 4 mg ha registrato un significativo miglioramento degli outcomes riferiti dal paziente, inclusi prurito, sonno (come misurato dall'ADSS), dolore cutaneo (dolore cutaneo misurato come NRS), qualità di vita (DLQI) e i sintomi di ansia e depressione (HADS) alla settimana 16 rispetto al placebo (vedere tabella 7).

Tabella 7. Risultati sulla qualità di vita/outcomes riferiti dal paziente con baricitinib in monoterapia e baricitinib in combinazione con CST alla settimana 16 (FAS)

| Studio | Monoterapia | | | | | | Combinazione con CST | | |
|---|--------------|---------------|----------------|--------------|----------------|----------------|----------------------|----------------|-----------------|
| | BREEZE-AD1 | | | BREEZE-AD2 | | | BREEZE-AD7 | | |
| Gruppo di trattamento | PBO | BARI 2 mg | BARI 4 mg | PBO | BARI 2 mg | BARI 4 mg | PBO + CST | BARI 2mg + CST | BARI 4 mg + CST |
| N | 249 | 123 | 125 | 244 | 123 | 123 | 109 | 109 | 111 |
| Miglioramento del punto 2 dell'ADSS ≥ 2 -punti, % responder ^{c,d} | 12,8 | 11,4 | 32,7* | 8,0 | 19,6 | 24,4* | 30,6 | 61,5* | 66,7* |
| Variazione del dolore cutaneo valutato con NRS, media (SE) ^b | -0,84 (0,24) | -1,58 (0,29) | -1,93** (0,26) | -0,86 (0,26) | -2,61** (0,30) | -2,49** (0,28) | -2,06 (0,23) | -3,22* (0,22) | -3,73* (0,23) |
| Variazione nel DLQI, media (SE) ^b | -2,46 (0,57) | -4,30* (0,68) | -6,76* (0,60) | -3,35 (0,62) | -7,44* (0,71) | -7,56* (0,66) | -5,58 (0,61) | -7,50* (0,58) | -8,89* (0,58) |
| Cambiamento nell'HADS, media (SE) ^b | -1,22 (0,48) | -3,22* (0,58) | -3,56* (0,52) | -1,25 (0,57) | -2,82 (0,66) | -3,71* (0,62) | -3,18 (0,56) | -4,75* (0,54) | -5,12* (0,54) |

BARI = Baricitinib; PBO = Placebo

*statisticamente significativo vs placebo senza aggiustamento per molteplicità, **statisticamente significativo vs placebo con aggiustamento per molteplicità.

^a Il set completo dell'analisi (FAS) include tutti i pazienti randomizzati.

^b I risultati riportati sono il cambiamento medio dei LS rispetto al basale (SE). I dati raccolti dopo la "terapia di salvataggio" o dopo sospensione permanente del farmaco in studio sono stati considerati dati mancanti. LS medi provengono dall'analisi con modello misto per misure ripetute (MMRM)

^c ADSS punto 2: numero di notti insonni a causa del prurito

^d Imputazione Non-Responder: i pazienti che hanno ricevuto "terapia di salvataggio" o con dati mancanti sono stati considerati non responders. Risultati riportati nel sottogruppo di pazienti eleggibili per la valutazione (pazienti con ADSS punto 2 ≥ 2 al basale).

Risposta clinica in pazienti che hanno utilizzato o che hanno una controindicazione al trattamento con la ciclosporina (studio BREEZE-AD4)

Sono stati arruolati un totale di 463 pazienti che avevano fallito (n = 173) o avevano un'intolleranza (n = 75), o controindicazioni (n = 126) alla ciclosporina orale. L'endpoint primario era rappresentato dalla proporzione di pazienti che raggiungevano EASI-75 alla settimana 16. L'endpoint primario e alcuni dei più importanti endpoint secondari alla settimana 16 sono riassunti nella tabella 8.

Tabella 8: Efficacia di baricitinib in combinazione con CST^a alla settimana 16 nello studio BREEZE-AD4 (FAS)^b

| Studio | BREEZE- AD4 | | |
|--|------------------|------------------------|------------------------|
| | PBO ^a | BARI 2 mg ^a | BARI 4 mg ^a |
| N | 93 | 185 | 92 |
| EASI-75, % responder ^c | 17,2 | 27,6 | 31,5** |
| IGA 0 o 1, % responder ^{c, e} | 9,7 | 15,1 | 21,7* |
| Prurito NRS (≥ 4 punti di miglioramento) % responder ^{c, f} | 8,2 | 22,9* | 38,2** |

| | | | |
|---|------------------|------------------|-------------------|
| Variazione media nel DLQI (SE) ^d | -4.95 (0.752) | -6.57 (0.494) | -7.95* (0.705) |
|---|------------------|------------------|-------------------|

BARI = Baricitinib; PBO = Placebo

*statisticamente significativo vs placebo senza aggiustamento per molteplicità, **statisticamente significativo vs placebo con aggiustamento per molteplicità.

^a Tutti i pazienti erano in terapia concomitante con corticosteroidi topici e l'uso degli inibitori topici della calcineurina era consentito.

^b Il set completo dell'analisi (FAS) include tutti i pazienti randomizzati.

^c Imputazione Non-Responder: i pazienti che hanno ricevuto qualsiasi "terapia di salvataggio" o con dati mancanti erano considerati non responder.

^d I dati raccolti dopo "terapia di salvataggio" o dopo sospensione permanente del farmaco in studio sono stati considerati dati mancanti. LS medi provengono dall'analisi con modello misto per misure ripetute (MMRM)

^e È stato definito responder un paziente con IGA 0 o 1 ("clear" o "almost clear") con riduzione ≥ 2 punti sulla scala IGA 0-4.

^f Risultati mostrati in un sottogruppo di pazienti eleggibili per la valutazione (pazienti con prurito NRS ≥ 4 al basale).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Olumiant in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nell'artrite cronica idiopatica e dermatite atopica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale di baricitinib, è stato osservato un aumento dell'esposizione sistemica proporzionale alla dose nel range di dosaggio terapeutico. La farmacocinetica di baricitinib è lineare rispetto al tempo.

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, baricitinib viene rapidamente assorbito con un valore t_{max} mediano di circa 1 ora (range 0,5 - 3,0 ore) ed una biodisponibilità assoluta di circa il 79% (CV = 3,94%). L'assunzione di cibo ha portato ad una diminuzione dell'esposizione fino al 14%, ad una diminuzione della C_{max} fino al 18% e ad un ritardo della t_{max} di 0,5 ore. La somministrazione con il cibo non è stata associata ad un effetto clinicamente rilevante sull'esposizione.

Distribuzione

Dopo somministrazione per infusione endovenosa il volume medio di distribuzione era 76 L, indicando una distribuzione di baricitinib nei tessuti. Baricitinib è legato per circa il 50% alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

Il metabolismo di baricitinib è mediato dal citocromo CYP3A4, con meno del 10% della dose sottoposto a biotrasformazione. Nel plasma non sono stati quantificati metaboliti. In uno studio di farmacologia clinica, baricitinib è stato eliminato prevalentemente come sostanza attiva invariata nelle urine (69%) e nelle feci (15%) e sono stati identificati solo 4 metaboliti ossidativi secondari (3 nelle urine; 1 nelle feci) rappresentando circa il 5% e l'1% della dose, rispettivamente. *In vitro*, baricitinib è un substrato di CYP3A4, OAT3, Pgp, BCRP e MATE2-K, e può essere un inibitore clinicamente rilevante del trasportatore OCT1 (vedere paragrafo 4.5). Baricitinib non è un inibitore dei trasportatori OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 e MATE2-K a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Eliminazione

L'eliminazione renale è il principale meccanismo per la clearance di baricitinib, attraverso la filtrazione glomerulare e la secrezione attiva attraverso OAT3, Pgp, BCRP e MATE2-K. In uno studio di farmacologia clinica, circa il 75% della dose somministrata era eliminata nelle urine, mentre circa il 20% della dose era eliminata nelle feci.

La clearance media apparente (CL/F) e l'emivita in pazienti con artrite reumatoide era di 9,42 L/ora (CV = 34,3%) e di 12,5 ore (CV = 27,4%), rispettivamente. La C_{max} e l'AUC allo stato stazionario sono 1,4 e 2,0 volte superiori, rispettivamente, nei soggetti con artrite reumatoide rispetto ai soggetti sani.

La clearance media apparente (CL/F) e l'emivita nei pazienti con dermatite atopica era di 11,2 L/ora (CV = 33,0%) e 12,9 ore (CV = 36,0%) rispettivamente. La C_{max} e l'AUC allo stato stazionario nei pazienti con dermatite atopica sono 0,8 volte rispetto a quelli con artrite reumatoide.

Compromissione renale

È stato osservato che la funzione renale influenza in modo significativo l'esposizione a baricitinib. I rapporti medi della AUC in pazienti con compromissione renale lieve e moderata rispetto ai pazienti con funzione renale normale sono 1,41 (90% CI: 1,15 – 1,74) e 2,22 (90% CI: 1,81 - 2,73), rispettivamente. I rapporti medi della C_{max} nei pazienti con compromissione renale lieve e moderata rispetto ai pazienti con funzione renale normale sono 1,16 (90% CI: 0,92 - 1,45) e 1,46 (90% CI: 1,17 – 1,83), rispettivamente. Vedere paragrafo 4.2 per le raccomandazioni sulla dose.

Compromissione epatica

Non c'è stato alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di baricitinib in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. L'uso di baricitinib non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa.

Pazienti anziani

Un'età ≥ 65 anni o ≥ 75 anni non ha alcun effetto sull'esposizione a baricitinib (C_{max} e AUC).

Popolazione pediatrica

La sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di baricitinib non sono ancora state stabilite in una popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2).

Altri fattori intrinseci

Peso corporeo, sesso, razza ed origine etnica non hanno avuto un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di baricitinib. Gli effetti medi dei fattori intrinseci sui parametri farmacocinetici

(AUC e C_{max}) sono compresi generalmente entro la variabilità farmacocinetica di baricitinib inter-individuale. Pertanto, non è necessario un aggiustamento della dose in base a questi fattori del paziente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Diminuzioni dei linfociti, eosinofili e basofili, così come una deplezione linfoide negli organi/tessuti del sistema immunitario sono stati osservati nei topi, ratti e cani. Infezioni opportunistiche correlate alla demodicosi (rognna rossa) sono state osservate nei cani a livelli di esposizione circa 7 volte l'esposizione umana.

Diminuzioni dei parametri dei globuli rossi sono stati osservati nei topi, ratti e cani a livelli di esposizione variabili da 6 a 36 volte l'esposizione umana. La degenerazione dell'accrescimento del piatto sternale è stata osservata in alcuni cani, con una bassa incidenza e anche in animali di controllo, ma con una relazione dose-effetto riguardo la gravità. Attualmente non è noto se questo sia clinicamente rilevante.

In studi di tossicologia riproduttiva effettuati su ratti e conigli, baricitinib ha dimostrato di ridurre la crescita/il peso del feto e di produrre malformazioni scheletriche (ad esposizioni di circa 10 e 39 volte l'esposizione umana, rispettivamente). In base alla AUC, non sono stati osservati effetti avversi nel feto ad esposizioni 2 volte l'esposizione umana.

In uno studio combinato sulla fertilità maschile/femminile nel ratto, baricitinib ha determinato una riduzione complessiva delle prestazioni di accoppiamento (diminuiti gli indici di fertilità e di concepimento). In ratti femmina ci sono state riduzioni del numero dei corpi lutei e dei siti di impianto, aumenti delle perdite di pre-impianti, e/o effetti avversi sulla sopravvivenza intrauterina degli embrioni. Poiché non ci sono stati effetti sulla spermatogenesi (valutati mediante istopatologia) o su cellule seminali/sperma nei ratti maschi, la riduzione complessiva delle prestazioni di accoppiamento è stata, probabilmente, il risultato di questi effetti femminili.

Baricitinib è stato rilevato nel latte di ratti in allattamento. In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale, le riduzioni del peso dei cuccioli ed una ridotta sopravvivenza post-natale sono state osservate ad esposizioni di 4 e 21 volte, rispettivamente, l'esposizione umana.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

- cellulosa microcristallina
- croscarmellosa sodica
- magnesio stearato
- mannitolo

Film di rivestimento

- Ferro ossido rosso (E172)
- lecitina (di soia) (E322)
- macrogol
- polivinile alcool
- talco
- titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio-policlorotrifluoroetilene/polietilene/polivinilcloruro in confezioni da 14, 28, 35, 56, 84 o 98 compresse rivestite con film.

Blister divisibile per dose unitaria di alluminio-poliammide orientato/alluminio/polivinilcloruro in confezioni da 28 x 1 o 84 x 1 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Olumiant 2 mg compresse rivestite con film

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 copresse rivestite con film

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 Febbraio 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Olumiant in ogni Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'Autorità nazionale competente il contenuto ed il formato del materiale educativo, includendo i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione, e qualsiasi altro aspetto del programma.

I principali obiettivi del programma sono quelli di rendere i medici prescrittori consapevoli dei rischi associati all'uso del medicinale, e di evidenziare specifiche misure di minimizzazione del rischio da attuare prima e durante il trattamento con Olumiant.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, in ogni Stato Membro dove Olumiant è commercializzato, tutti i medici che prescriveranno Olumiant abbiano ricevuto il materiale educativo per il medico, che deve contenere:

- Il riassunto delle caratteristiche del prodotto
- Il foglio illustrativo, comprensivo della scheda di allerta per il paziente (*Patient Alert Card*)
- Una guida per gli operatori sanitari quale supporto per la consulenza del paziente
- Ulteriori schede di allerta per il paziente

La guida per gli operatori sanitari deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Olumiant aumenta il rischio potenziale di infezioni. I pazienti devono essere avvertiti di contattare immediatamente un medico, se compaiono segni o sintomi che fanno pensare ad un'infezione.
- in presenza di herpes zoster o di una qualsiasi altra infezione che non risponde al trattamento standard, l'utilizzo di Olumiant deve essere interrotto fino a risoluzione dell'evento. I pazienti non devono essere immunizzati con vaccini vivi attenuati poco prima o durante il trattamento con Olumiant.
- prima di iniziare il trattamento con Olumiant, i medici devono sottoporre i pazienti ad uno screening per l'epatite virale. Deve essere esclusa anche la tubercolosi in fase attiva.
- l'utilizzo di Olumiant è associato a iperlipidemia; i medici devono monitorare i parametri lipidici del paziente e gestire l'iperlipidemia, se questa viene rilevata.
- eventi di trombosi venosa profonda (TVP) e l'embolia polmonare (EP) sono stati riportati nei pazienti che ricevono Olumiant. Olumiant deve essere usato con cautela nei pazienti con fattori di rischio per TVP/EP. I pazienti devono essere istruiti a cercare subito assistenza medica se sopraggiungono segni e sintomi di TVP/PE.
- Olumiant è controindicato in gravidanza, dal momento che i dati pre-clinici hanno mostrato un ridotto sviluppo fetale e la presenza di malformazioni. I medici devono consigliare alle donne in età fertile di usare misure contraccettive durante il trattamento e per una settimana dopo la fine del trattamento. Se si considera di pianificare una gravidanza, il trattamento con Olumiant deve essere interrotto.
- la finalità e l'utilizzo della scheda di allerta per il paziente.

La scheda di allerta per il paziente deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- il trattamento con Olumiant può aumentare il rischio di infezioni e la riattivazione virale.
- i segni o i sintomi di infezioni tra cui i sintomi generali, e in particolare i segni e i sintomi della tubercolosi e di Herpes zoster; inoltre, deve contenere un avvertimento per i pazienti a contattare immediatamente un medico se compaiono segni o sintomi che fanno pensare ad un'infezione.
- Olumiant non deve essere assunto durante la gravidanza e le donne devono informare il medico nel caso si verifichi (o desiderino) una gravidanza.
- durante il trattamento il paziente può avere bisogno di controllare il valore del colesterolo.
- Olumiant può causare un coagulo di sangue nelle vene della gamba, che potrebbe arrivare ai polmoni: viene fornita una descrizione dei segni e sintomi insieme all'avvertimento per i pazienti di cercare immediata assistenza medica se appaiono segni e sintomi di coagulo sanguigno.
- i recapiti del medico prescrittore.
- la scheda di allerta del paziente deve accompagnare il paziente in qualsiasi momento ed essere condivisa con gli altri operatori sanitari coinvolti nel trattamento.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONI PER COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 2 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Olumiant 2 mg compresse rivestite con film
baricitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa contiene 2 mg di baricitinib

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
35 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
84 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film
28 x 1 compresse rivestite con film
84 x 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Da includere QR code + www.olumiant.eu

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1170/001 (14 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1170/002 (28 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1170/003 (28 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1170/004 (35 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1170/005 (56 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1170/006 (84 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1170/007 (84 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1170/008 (98 compresse rivestite con film)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Olumiant 2 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

**BLISTER NON PERFORATO CON CALENDARIO PER COMPRESSE RIVESTITE CON
FILM DA 2 MG**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Olumiant 2 mg compresse
baricitinib

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

Lilly

3. DATA DI SCADENZA

Exp.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Lun.
Mar.
Mer.
Gio.
Ven.
Sab.
Dom.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

**BLISTER DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA PER COMPRESSE RIVESTITE CON FILM
DA 2 MG**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Olumiant 2 mg compresse
baricitinib

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

Lilly

3. DATA DI SCADENZA

Exp.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONI PER COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 4 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Olumiant 4 mg compresse rivestite con film
baricitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa contiene 4 mg di baricitinib

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
35 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
84 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film
28 x 1 compresse rivestite con film
84 x 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Da includere QR code + www.olumiant.eu

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1170/009 (14 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1170/010 (28 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1170/011 (28 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1170/012 (35 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1170/013 (56 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1170/014 (84 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1170/015 (84 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1170/016 (98 compresse rivestite con film)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Olumiant 4 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

**BLISTER NON PERFORATO CON CALENDARIO PER COMPRESSE RIVESTITE CON
FILM DA 4 MG**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Olumiant 4 mg compresse
baricitinib

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

Lilly

3. DATA DI SCADENZA

Exp.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Lun.
Mar.
Mer.
Gio.
Ven.
Sab.
Dom.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

**BLISTER DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA PER COMPRESSE RIVESTITE CON FILM
DA 4 MG**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Olumiant 4 mg compresse
baricitinib

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

Lilly

3. DATA DI SCADENZA

Exp.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Olumiant 2 mg compresse rivestite con film **Olumiant 4 mg compresse rivestite con film** baricitinib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, o al farmacista, o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, o al farmacista, o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Olumiant e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Olumiant
3. Come prendere Olumiant
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Olumiant
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Olumiant e a cosa serve

Olumiant contiene il principio attivo baricitinib ed appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati inibitori della Janus chinasi, che aiutano a ridurre l'infiammazione.

Artrite Reumatoide

Olumiant è utilizzato per trattare gli adulti affetti da artrite reumatoide da moderata a severa, una malattia infiammatoria delle articolazioni, quando la precedente terapia non ha funzionato abbastanza bene o non è stata tollerata. Olumiant può essere utilizzato da solo o insieme ad altri medicinali, come il metotrexato.

Olumiant agisce riducendo l'attività di un enzima presente nell'organismo e chiamato 'Janus chinasi', che è coinvolto nel processo infiammatorio. Riducendo l'attività di questo enzima, Olumiant aiuta a ridurre il dolore, la rigidità e il gonfiore alle articolazioni, la stanchezza, ed aiuta a rallentare i danni alle ossa e alle cartilagini delle articolazioni. Questi effetti possono aiutare a svolgere le normali attività quotidiane e a migliorare così la qualità della vita correlata alla salute per i pazienti con artrite reumatoide.

Dermatite Atopica

Olumiant è utilizzato per trattare gli adulti affetti da dermatite atopica da moderata a severa, anche nota come eczema atopico. Olumiant può essere usato con medicinali che si applicano sulla pelle per l'eczema o può essere usato da solo.

Olumiant agisce riducendo l'attività di un enzima presente nell'organismo chiamato 'Janus chinasi', che è coinvolto nel processo infiammatorio. Riducendo l'attività di questo enzima, Olumiant aiuta a migliorare la condizione della pelle e ridurre il prurito. Inoltre, Olumiant aiuta a migliorare i disturbi

del sonno (dovuti al prurito) e la qualità di vita complessiva. Olumiant ha mostrato di migliorare i sintomi del dolore cutaneo, dell'ansia e della depressione associati alla dermatite atopica.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Olumiant

Non prenda Olumiant

- se è allergico a baricitinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è in corso o sospetta una gravidanza.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima e durante il trattamento con Olumiant se:

- ha un'infezione, o se ha spesso infezioni. Informi il medico se ha sintomi quali febbre, ferite, si sente più stanco del solito o ha problemi ai denti poiché questi possono essere segni di infezione. Olumiant può ridurre le capacità dell'organismo di combattere le infezioni e può causare un peggioramento di un'infezione esistente o aumentare la probabilità di contrarre una nuova infezione.
- ha, o ha avuto in precedenza, la tubercolosi. Prima di prendere Olumiant può essere necessario effettuare esami per la tubercolosi. Informi il medico se durante il trattamento con Olumiant ha tosse persistente, febbre, sudorazione notturna e perdita di peso, in quanto questi possono essere segni di tubercolosi.
- ha avuto una infezione da herpes (herpes zoster - fuoco di Sant'Antonio), perché Olumiant può permetterne la ricomparsa. Informi il medico se durante il trattamento con Olumiant ha un'eruzione cutanea dolorosa con comparsa di bolle, in quanto questi possono essere segni di herpes zoster.
- ha, o ha avuto in precedenza epatite di tipo B o C.
- deve sottoporsi a vaccinazione. Durante l'utilizzo di Olumiant non le deve essere somministrato alcun vaccino (vivo).
- ha un tumore, perché il medico dovrà decidere se può ancora prendere Olumiant.
- ha problemi al fegato.
- ha precedentemente avuto coaguli di sangue nelle vene delle gambe (trombosi venosa profonda) o dei polmoni (embolia polmonare). Informi il medico se presenta un gonfiore doloroso alla gamba, dolore toracico, respiro corto poiché questi possono essere segni della presenza di coaguli di sangue nelle vene.
- ha avuto diverticolite (un tipo di infiammazione dell'intestino crasso) o ulcere dello stomaco o dell'intestino (vedere paragrafo 4)

Lei deve immediatamente informare un medico se nota uno dei seguenti eventi avversi gravi:

- costrizione toracica
- respiro sibilante
- forte capogiro o leggera confusione mentale
- gonfiore di labbra, lingua o gola
- orticaria (sensazione di prurito, eruzione cutanea)
- forte dolore addominale accompagnato in particolare da febbre, nausea e vomito.

Prima di iniziare a prendere Olumiant, o durante il trattamento, può essere necessario effettuare gli esami del sangue, per verificare se ha un basso numero di globuli rossi (anemia), un basso numero di globuli bianchi (neutropenia o linfopenia), un alto contenuto di grassi nel sangue (colesterolo) o alti livelli degli enzimi del fegato, al fine di garantire che il trattamento con Olumiant non provochi problemi.

Bambini e adolescenti

Olumiant non deve essere somministrato a bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni, perché non ci sono informazioni su come funziona in questo gruppo di età.

Altri medicinali e Olumiant

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, prima di prendere Olumiant informi il medico o il farmacista se sta assumendo:

- probenecid (per la gotta), dal momento che questo medicinale può aumentare i livelli di Olumiant nel sangue. Se sta assumendo probenecid, la dose raccomandata di Olumiant è 2 mg una volta al giorno.
- medicinali anti-reumatici per via iniettabile.
- medicinali iniettabili che deprimono il sistema immunitario, incluse le cosiddette terapie target (anticorpi) biologiche
- medicinali che sono utilizzati per controllare la risposta immunitaria dell'organismo, come azatioprina, tacrolimus o ciclosporina.
- altri medicinali che appartengono al gruppo degli inibitori della Janus chinasi, come ruxolitinib.
- medicinali che possono aumentare il rischio di diverticolite come ad esempio medicinali antinfiammatori non steroidei (usati di solito nel trattamento di affezioni dolorose e/o infiammatorie a livello di muscoli o articolazioni) e/o oppioidi (usati nel trattamento del dolore intenso), e/o corticosteroidi (di solito usati nel trattamento di affezioni infiammatorie) (vedere paragrafo 4).

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza o se sta allattando con latte materno, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Utilizzi un metodo di contraccezione efficace per evitare una gravidanza durante il trattamento con Olumiant e per almeno una settimana dopo l'ultimo trattamento con Olumiant. È necessario informare il medico in caso di gravidanza dal momento che Olumiant non deve essere usato durante la gravidanza.

Non prenda Olumiant durante l'allattamento al seno dal momento che non è noto se questo medicinale passi nel latte materno. Insieme al medico deve decidere se allattare o utilizzare Olumiant. Non può fare entrambe le cose.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Olumiant non ha effetto sulla capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari.

Olumiant contiene sodio

Questa medicina contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

3. Come prendere Olumiant

Il trattamento deve essere iniziato da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento della sua condizione. Prenda sempre questo medicinale esattamente come il medico o il farmacista le ha detto. Verifichi con il medico o il farmacista se ha dubbi.

Artrite reumatoide

La dose raccomandata è di 4 mg una volta al giorno. Il medico può prescriverle una dose più bassa, ossia 2 mg una volta al giorno, soprattutto se lei ha più di 75 anni di età o se presenta un rischio aumentato di contrarre infezioni.

Se il medicinale sta funzionando bene, il medico può decidere di ridurre la dose.

Se ha una funzione renale ridotta, la dose raccomandata di Olumiant è 2 mg una volta al giorno.

Dermatite atopica

La dose raccomandata è di 4 mg una volta al giorno. Il medico può prescrivere una dose più bassa, ossia 2 mg una volta al giorno, in particolare se lei ha più di 75 anni di età o se presenta un rischio aumentato di contrarre infezioni. Se il medicinale sta funzionando bene, il medico può decidere di ridurre la dose.

Nel caso in cui la sua funzionalità renale sia ridotta, la dose raccomandata di Olumiant è 2 mg una volta al giorno.

Olumiant viene assunto per via orale. Deglutisca la compressa con l'aiuto di un bicchiere d'acqua. Può prendere le compresse con o senza cibo. Per aiutarla a ricordare di prendere Olumiant, può trovare più facile prenderlo alla stessa ora ogni giorno.

Se prende più Olumiant di quanto deve

Se prende più Olumiant di quanto deve, contatti il medico. È possibile avere alcuni degli effetti indesiderati descritti nella sezione 4.

Se dimentica di prendere Olumiant

- Se dimentica una dose, la prenda non appena lo ricorda.
- Se dimentica una dose per tutto il giorno, salti la dose dimenticata e prenda solo una singola dose il giorno seguente come previsto.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Olumiant

Non interrompa il trattamento con Olumiant a meno che non sia il medico a dirle di farlo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Infezione, come Herpes Zoster (fuoco di Sant'Antonio), che può manifestarsi fino a 1 paziente su 10:

Informi il medico o cerchi immediatamente un aiuto medico se ha i seguenti sintomi, che possono essere manifestazioni del fuoco di Sant'Antonio (herpes zoster):

- eruzione cutanea dolorosa con comparsa di vescicole e febbre (molto raro nella dermatite atopica)

Effetti indesiderati molto comuni (possono manifestarsi in più di 1 paziente su 10)

- infezioni di gola e naso
- livelli elevati di grassi nel sangue (colesterolo) rilevati mediante esami del sangue

Effetti indesiderati comuni (possono manifestarsi fino a 1 paziente su 10)

- herpes labiali (herpes simplex)
- infezione che provoca mal di stomaco o diarrea (gastroenterite)
- infezione urinaria
- infezione polmonare (non comune nella dermatite atopica)
- elevato numero di piastrine (cellule coinvolte nella coagulazione del sangue), rilevato mediante esami del sangue (non comune nella dermatite atopica)
- mal di testa
- sensazione di malessere allo stomaco (nausea, non comune nella dermatite atopica)
- dolore allo stomaco

- enzimi del fegato aumentati, rilevati mediante esami del sangue (non comune nella dermatite atopica)
- eruzione cutanea
- acne (non comune nell'artrite reumatoide)
- aumento dell'enzima chiamato creatininchinasi, rilevato mediante esame del sangue (non comune nell'artrite reumatoide)

Effetti indesiderati non comuni (possono manifestarsi fino a 1 paziente su 100)

- basso numero dei globuli bianchi (neutrofili) nel sangue, rilevato mediante esami del sangue
- livelli elevati di grassi nel sangue (trigliceridi) rilevati mediante esami del sangue
- aumento di peso
- gonfiore del viso
- orticaria
- coaguli di sangue nei vasi dei polmoni
- coagulo di sangue nelle vene delle gambe o della pelvi, chiamata trombosi venosa profonda (TVP)
- diverticolite (infiammazione dolorosa di piccole tasche che si formano nella parete intestinale)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione](#) riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Olumiant

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sulla scatola dopo 'EXP'/'Scad.'. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Olumiant

- Il **principio attivo** è baricitinib. Ogni compressa contiene 2 o 4 milligrammi di baricitinib.
- Gli **altri** componenti sono cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, magnesio stearato, mannitolo, ossido di ferro rosso (E172), lecitina (di soia) (E322), macrogol, alcol polivinilico, talco e titanio biossido (E171).

Descrizione dell'aspetto di Olumiant e contenuto della confezione

Olumiant 2 mg compresse rivestite con film sono di colore rosa chiaro, forma oblunga, con impresso "Lilly" su di un lato e "2" sull'altro lato.

Olumiant 4 mg compresse rivestite con film sono di colore rosa, forma rotonda, con impresso "Lilly" su di un lato e "4" sull'altro lato.

Le compresse sono arrotondate e presentano una rientranza ai lati per facilitarne la presa.

Olumiant 2 mg e 4 mg sono disponibili in confezioni da 14, 28, 35, 56, 84 e 98 compresse in blister con calendario e da 28 x 1 e 84 x 1 compresse in blister divisibile per dose unitaria. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e Produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ, Utrecht, Paesi Bassi

Produttore: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spagna

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Da inserire QR code + www.olumiant.eu

Si prega di rimuovere questa parte del foglio illustrativo e di tenerla con sè.

| | |
|--|---|
| <p style="text-align: center;">Informazioni per i pazienti relative a OLUMIANT® (baricitinib)</p> <p>Questo documento contiene informazioni importanti che deve conoscere prima e durante il trattamento con Olumiant.</p> <p>Tenga queste informazioni con lei e le condivide con gli altri operatori sanitari che l'assistono nelle cure mediche e nella terapia.</p> <p>Nome:</p> <hr/> <p>Nome del medico (chi ha prescritto Olumiant):</p> <hr/> <p>Numero di telefono del medico:</p> <hr/> | <p><u>Gravidanza</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Non prenda Olumiant se è in corso una gravidanza o se sospetta una gravidanza.• Utilizzi un metodo di contraccezione efficace durante il trattamento con Olumiant (e per almeno 1 settimana dopo l'interruzione del trattamento)• Informi immediatamente il medico in caso di gravidanza (o se desidera una gravidanza) <p><u>Infezioni:</u></p> <p>Olumiant può causare un peggioramento di una infezione esistente od aumentare la probabilità di contrarre una nuova infezione od aumentare la probabilità di una riattivazione virale. Riferisca immediatamente al medico se ha sintomi di infezione, quali ad esempio:</p> <ul style="list-style-type: none">• Febbre, ferite, si sente più stanco del solito o ha problemi ai denti.• Tosse persistente, sudorazione notturna e perdita di peso. Questi potrebbero essere sintomi della tubercolosi (una malattia infettiva dei polmoni).• Un'eruzione cutanea dolorosa con comparsa di bolle. Questo potrebbe essere un segno di un'infezione da herpes zoster. <p><u>Grassi nel sangue:</u></p> <p>Durante la terapia con Olumiant, il medico può richiedere un controllo dei livelli di grassi nel sangue, come ad esempio il colesterolo.</p> <p><u>Coaguli di sangue</u></p> <p>Olumiant può causare la formazione di un coagulo di sangue nella gamba che può arrivare ai polmoni. Informi immediatamente il medico se manifesta uno dei seguenti sintomi:</p> <ul style="list-style-type: none">• Gonfiore o dolore ad una gamba• Calore o arrossamento ad una gamba• Comparsa inaspettata di respiro corto• Respirazione rapida• Dolore al petto |
|--|---|

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per baricitinib, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) sono le seguenti:

Al MAH (Marketing Authorization Holder- titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio) è stato chiesto di analizzare la frequenza degli Eventi Avversi (AE) e degli Eventi Avversi Gravi (SAEs) in CT con baricitinib sulla base della dose (≤ 2 mg/d o ≥ 4 mg/d) negli studi clinici sull'artrite reumatoide (AR) più brevi (fino a 16 settimane) e in quelli più lunghi (oltre le 16 settimane) e congiuntamente in studi clinici per varie indicazioni. Nel set di analisi esteso presentato, 2 mg vs 4 mg, il Grado di Incidenza Corretto per l'esposizione (EAIR) per qualsiasi evento epatico standardizzato MedDRA Query (SMQ) era più alto nel gruppo 4-mg (5,1) rispetto a quello del gruppo 2 mg (3,1). Sulla base del "Friedman LS: approccio al paziente con test biochimici e funzionali del fegato. Uptodate.com (19 agosto 2020)" e alla luce dei dati sottomessi, il PRAC è dell'opinione che l'effetto di baricitinib sull'attività di ALT e AST nel sangue appaia essere dose -correlato e raccomanda un aggiornamento della sezione 4.4 dell'RCP per modificare il wording del paragrafo "Aumenti delle transaminasi epatiche" per indicare che questo effetto è dose-dipendente e conseguentemente di aggiornare la sezione 4.8 dell'RCP "Aumenti delle transaminasi epatiche". Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto per prodotti che contengono baricitinib devono di conseguenza essere aggiornate.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su baricitinib il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente baricitinib sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.