

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Olumiant 2 mg plėvele dengtos tabletės

Olumiant 4 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Olumiant 2 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 2 mg baricitinibo.

Olumiant 4 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 4 mg baricitinibo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Olumiant 2 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai rožinės spalvos, 9,0 x 7,5 mm pailgos tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „Lilly“, o kitoje – „2“.

Olumiant 4 mg plėvele dengtos tabletės

Vidutinio ryškumo rožinės spalvos, 8,5 mm apvalios tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „Lilly“, o kitoje – „4“.

Kiekvienoje tablečių pusėje yra įdubimas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reumatoidinis artritas

Olumiant skirtas gydyti suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuotas vidutinio sunkumo ar sunkus aktyvus reumatoidinis artritas, kai jie netinkamai reagavo arba netoleravo vieno arba daugiau ligą modifikuojančiųjų vaistinių preparatų reumatui gydyti. Olumiant galima skirti monoterapijai arba kartu su metotreksatu (turimus duomenis apie skirtingus derinius žr. 4.4, 4.5 ir 5.1 skyriuose).

Atopinis dermatitas

Olumiant skirtas suaugusių pacientų, kuriems skirtina sisteminė terapija, vidutinio sunkumo ar sunkaus atopinio dermatito gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis būklių, kurioms gydyti skiriamas Olumiant, diagnozavimo ir gydymo patirties.

Dozavimas

Reumatooidinis artritas

Rekomenduojama Olumiant dozė yra 4 mg vieną kartą per parą. Vieną kartą per parą vartojama 2 mg dozė yra tinkama 75 metų ar vyresniems pacientams ir gali tiktai pacientams, kurių anamnezėje buvo lėtinės ar pasikartojančios infekcinės ligos. Be to, 2 mg dozę vieną kartą per parą galima skirti pacientams, kuriems buvo pasiekta pastovi ligos aktyvumo kontrolė vartojant 4 mg dozę vieną kartą per parą ir kuriems tinka laipsniškas dozės sumažinimas (žr. 5.1 skyrių).

Atopinis dermatitas

Rekomenduojama Olumiant dozė yra 4 mg vieną kartą per parą. 2 mg dozę vieną kartą per parą tinkama 75 metų ir vyresniems pacientams ir gali tiktai pacientams, kurių anamnezėje yra lėtinių ar pasikartojančių (grįžtamųjų) infekcinių ligų. Pacientams, kuriems buvo pasiekta nuolatinė ligos aktyvumo kontrolė gydant 4 mg doze vieną kartą per parą ir kuriems dozę galima palaipsniui sumažinti, reikia apsvarstyti gydymo 2 mg doze vieną kartą per parą galimybę (žr. 5.1 skyrių).

Olumiant galima vartoti kartu su lokalaus poveikio kortikosteroidais arba be jų. Kartu su lokalaus poveikio kortikosteroidais vartojamo Olumiant veiksmingumas gali padidėti (žr. 5.1 skyrių). Galima skirti lokalaus poveikio kalcineurino inhibitorių, bet jų reikėtų vartoti tik jautriose vietose, pavyzdžiui: veido, kaklo, odos raukšlių (angl. *intertriginous area*) ir lytinių organų srityse.

Reikia apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą pacientams, kuriems po 8 gydymo savaičių nematoma terapinės naudos.

Gydymo pradžia

Negalima pradėti gydymo pacientams, kurių absoliutus limfocitų skaičius (ALS) yra mažesnis kaip $0,5 \times 10^9$ ląstelių/l, absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) yra mažesnis kaip 1×10^9 ląstelių/l arba hemoglobino koncentracijos yra mažesnės kaip 8 g/dl. Gydymą galima pradėti, kai tik rodmenys padidėja virš šių ribų (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Rekomenduojama dozė yra 2 mg vieną kartą per parą pacientams, kurių kreatinino klirensas yra nuo 30 iki 60 ml/min. Olumiant nerekomenduojama vartoti pacientams, kurių kreatinino klirensas yra mažesnis kaip 30 ml/min. (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia. Olumiant nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 5.2 skyrių).

Vartojimas kartu su OAT3 inhibitoriais

Rekomenduojama dozė yra 2 mg vieną kartą per parą pacientams, kurie kartu vartoja organinių anijonų pernašos baltymo 3 (angl., *the Organic Anion Transporter 3 [OAT3]*) inhibitorių, turintį didelį šio baltymo slopinimo potencialą, pavyzdžiui, probenecidą (žr. 4.5 skyrių).

Senyvi žmonės

Klinikinė patirtis gydant 75 metų ar vyresnius pacientus yra labai ribota ir tokiems pacientams tinka 2 mg pradinė dozė.

Vaikų populiacija

Olumiant saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams nuo 0 iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną

Olumiant reikia gerti vieną kartą per parą valgant arba be maisto bet kuriuo paros metu.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Nėštumas (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Infekcinės ligos

Baricitinibas yra susijęs su infekcinių ligų, pavyzdžiui, viršutinių kvėpavimo takų infekcinių ligų padažnėjimu, palyginti su placebo (žr. 4.8 skyrių). Remiantis reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų metu gautais pirmiau negydytų pacientų duomenimis, vartojant kartu su metotreksatu, infekcinės ligos pasireiškė dažniau, palyginti su monoterapija baricitinibu.

Reikia atidžiai įvertinti gydymo Olumiant riziką ir naudą prieš pradėdant gydyti pacientus, sergančius aktyviomis, lėtinėmis arba pasikartojančiomis infekcinėmis ligomis (žr. 4.2 skyrių). Infekcine liga susirgusius pacientus reikia atidžiai stebėti ir laikinai nutraukti jų gydymą Olumiant, jeigu pacientas nereaguoja į įprastą gydymą. Gydymo Olumiant negalima atnaujinti tol, kol neišgydyta infekcinė liga.

Tuberkuliozė

Pacientai turi būti ištirti dėl tuberkuliozės (TB) prieš pradėdant gydymą Olumiant. Olumiant negalima vartoti pacientams, kuriems pasireiškia aktyvi TB. Prieš pradėdant pacientų, kurie anksčiau nebuvo gydyti nuo latentinės TB, gydymą Olumiant, reikia apgalvotai skirti prieštuberkuliozinį gydymą.

Kraujo sutrikimai

Klinikinių tyrimų metu mažiau kaip 1 % pacientų buvo pranešta, kad absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) buvo mažesnis kaip 1×10^9 ląstelių/l, o absoliutus limfocitų skaičius (ALS) buvo mažesnis kaip $0,5 \times 10^9$ ląstelių/l. Pranešta, kad reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų metu mažiau kaip 1 % pacientų hemoglobino koncentracijos buvo mažesnės kaip 8 g/dl.

Pacientų, kuriems įprastos priežiūros metu išmatuojamas mažesnis kaip 1×10^9 ląstelių/l ANS, mažesnis kaip $0,5 \times 10^9$ ląstelių/l ALS arba mažesnės kaip 8 g/dl hemoglobino koncentracijos, gydymo pradėti negalima arba gydymą reikia laikinai nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

Limfocitozės rizika yra didesnė reumatoidiniu artritu sergantiems senyviems pacientams. Retais atvejais buvo pranešta apie limfoproliferacinius sutrikimus.

Virusų reaktyvacija

Klinikinių tyrimų metu buvo pranešta apie virusų reaktyvaciją, įskaitant herpes virusų (pvz., *herpes zoster*, *herpes simplex*) reaktyvacijos atvejus (žr. 4.8 skyrių). Remiantis reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų duomenimis, buvo pranešta, kad juostinė pūslelinė (*herpes zoster*) pasireiškė dažniau 65 metų ar vyresniems pacientams, kurie pirmiau buvo gydyti ir biologiniais, ir įprastais ligą modifikuojančiais vaistais preparatais reumatui gydyti (LMVPR). Jeigu pacientui pasireiškia juostinė pūslelinė, gydymą Olumiant reikia laikinai nutraukti iki tol, kol epizodas praeis.

Laikantis klinikinių gairių, prieš pradėdant gydymą Olumiant, turėtų būti atlikta patikra dėl virusinio hepatito. Pacientai, kuriems buvo įrodyta aktyvi hepatito B arba C infekcija, nedalyvavo klinikiniuose tyrimuose. Pacientams, kuriems buvo aptikti antikūnai prieš hepatitą C, bet nerasta hepatito C virusų

RNR, buvo leista dalyvauti tyrime. Pacientams, kuriems buvo aptikta antikūnų prieš hepatito B paviršinį antigeną ir antikūnų prieš hepatito B šerdinį antigeną, bet nerasta hepatito B paviršinio antigeno, taip pat buvo leista dalyvauti tyrime. Tokius pacientus reikia stebėti dėl hepatito B virusų (HBV) DNR raiškos. Aptikus HBV DNR, turi konsultuoti hepatologas ir nuspręsti, ar būtina pertraukti gydymą.

Skiepijimas vakcinomis

Duomenų apie baricitinibą vartojančių pacientų atsaką į paskiepijimą gyvomis vakcinomis nėra. Vartoti kartu su gyvomis, susilpnintomis vakcinomis gydymo metu arba prieš pat gydymą Olumiant nerekomenduojama. Prieš pradėdant gydymą Olumiant, rekomenduojama, kad visi pacientai būtų paskiepyti visomis vakcinomis, atsižvelgiant į dabartines imunizacijos rekomendacijas.

Lipidai

Baricitinibu gydytiems pacientams buvo išmatuotas nuo dozės priklausomas kraujo lipidų koncentracijų padidėjimas, palyginti su placebo (žr. 4.8 skyrių). Skyrus gydymą statinais, padidėjusi MTL cholesterolio koncentracija, sumažėjo iki prieš gydymo buvusios koncentracijos. Lipidų rodmenis reikia išmatuoti praėjus maždaug 12 savaičių nuo gydymo Olumiant pradžios ir vėliau pacientus prižiūrėti pagal tarptautines klinikines hiperlipidemijos stebėsenos gaires. Tokio lipidų rodmenų padidėjimo įtaka kardiovaskuliniam sergamumui ir mirtingumui nebuvo nustatyta.

Kepenų transaminazių suaktyvėjimas

Pacientams, gydytiems baricitinibu, palyginti su vartojusiais placebo, buvo nustatytas nuo dozės priklausomas alaninaminotransferazės (ALT) ir aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo kraujyje padidėjimas (žr. 4.8 skyrių). ALT ir AST suaktyvėjimas atitinkamai iki 5 ar daugiau ir 10 ar daugiau kartų viršutinę normos ribą (VNR) viršijančių rodmenų klinikinių tyrimų metu buvo išmatuotas mažiau kaip 1 % pacientų. Vartojant kartu su metotreksatu anksčiau negydytiems pacientams reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų metu, kepenų aminotransferazių suaktyvėjimas buvo dažnesnis, palyginti su monoterapija baricitinibu (žr. 4.8 skyrių).

Išmatavus ALT ar AST suaktyvėjimą įprastai prižiūrint pacientą ir įtarus vaistinio preparato sukeltą kepenų pažeidimą, Olumiant vartojimą reikia laikinai nutraukti iki tol, kol ši diagnozė bus paneigta.

Piktybiniai navikai

Reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams yra didesnė piktybinių navikų, įskaitant limfomos, atsiradimo rizika. Imunomodulatoriai gali didinti piktybinių navikų, įskaitant limfomos, atsiradimo riziką. Klinikinių duomenų, kuriais remiantis būtų galima įvertinti piktybinių navikų dažnį po baricitinibo ekspozicijos, nepakanka. Ilgalaikio saugumo vertinimas tęsiamas.

Venų tromboembolija

Gauta pranešimų apie baricitinibą vartojantiems pacientams pasireiškusių giliųjų venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE) atvejus. Pacientams, turintiems GVT ar PE rizikos veiksnių, pavyzdžiui, vyresnis amžius, nutukimas, GVT ar PE ligos istorija, arba pacientams, kuriems atliekama chirurginė operacija arba ribojamas judėjimas (skirta imobilizacija), Olumiant vartoti reikia atsargiai. Jeigu atsiranda GVT ar PE klinikinių požymių, reikia nutraukti gydymą Olumiant ir pacientą nedelsiant ištirti, po to skiriant atitinkamą gydymą.

Laboratorinė stebėseną

1 lentelė. Laboratorinių tyrimų rodmenys ir stebėsenos rekomendacijos

Laboratorinių tyrimų rodmuo	Priemonės	Stebėsenos rekomendacijos
Lipidų rodmenys	Pacientus reikia prižiūrėti pagal tarptautines hiperlipidemijos stebėsenos kliniškes gaires.	12 savaičių nuo gydymo pradžios ir vėliau pagal tarptautines hiperlipidemijos stebėsenos kliniškes gaires.
Absoliutus neutrofilų skaičius (ANS)	Gydymą reikia nutraukti, jeigu ANS yra mažesnis kaip 1×10^9 ląstelių/l, ir galima atnaujinti, kai tik ANS vėl padidėja iki didesnio už šį rodmenį kiekio.	Prieš pradėdant gydymą ir vėliau pagal įprastą paciento priežiūros planą.
Absoliutus limfocitų skaičius (ALS)	Gydymą reikia nutraukti, jeigu ALS yra mažesnis kaip $0,5 \times 10^9$ ląstelių/l, ir galima atnaujinti, kai tik ALS vėl padidėja iki didesnio už šį rodmenį kiekio.	
Hemoglobinas (Hb)	Gydymą reikia nutraukti, jeigu Hb koncentracija yra mažesnė kaip 8 g/dl, ir galima atnaujinti, kai tik Hb koncentracijos vėl padidėja iki didesnių už šį rodmenį koncentracijų.	
Kepenų aminotransferazės	Įtarus vaistinio preparato sukeltą kepenų pažeidimą, gydymą reikia laikinai nutraukti.	

Imunosupresantai

Vartoti kartu su biologiniais LMVPR, biologiniais imunomoduliatoriais arba kitais Jano kinazės (JAK) inhibitoriais nerekomenduojama, nes negalima paneigti suminio imunosupresinio poveikio rizikos.

Duomenys apie baricitinibo vartojimą kartu su stipraus poveikio imunosupresantais (pvz., azatioprinu, takrolimuzu, ciklosporinu) reumatoidiniam artritui gydyti yra riboti, todėl vartojant tokius derinius, reikia imtis atsargumo priemonių (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas derinyje su ciklosporinu ar kitais stipraus poveikio imunosupresantais atopiniam dermatitui gydyti netirtas ir taip gydyti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Padidėjęs jautrumas

Po vaistinio preparato registracijos gauta pranešimų apie padidėjusio jautrumo vaistiniam preparatui atvejus, susijusius su baricitinibo vartojimu. Jeigu pasireiškia kokia nors sunki alerginė arba anafilaksinė reakcija, reikia nedelsiant nutraukti baricitinibo vartojimą.

Divertikulitas

Atliekant kliniškes tyrimus ir peržiūrėjus po vaisto pateikimo rinkai sukaupetus duomenis, nustatyta divertikulito ir virškinimo trakto perforacijos atvejų. Baricitinibą reikėtų atsargiai vartoti divertikulioze sergantiems pacientams, ypač tiems pacientams, kurie ilgą laiką vartojo gretutinius vaistus, siejamus su padidėjusia divertikulito rizika: nesteroidinius vaistus nuo uždegimo, kortikosteroidus ir opioidus. Pirmą kartą pasireiškus požymiams ir simptomams pilvo srityje, pacientų būklę reikėtų nedelsiant įvertinti, kad divertikulitas arba virškinimo trakto perforacija būtų diagnozuota kuo anksčiau.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakodinaminė sąveika

Imunosupresantai

Vartojimas kartu su biologiniais LMVPR, biologiniais imunomodulatoriais arba kitais Jano kinazės (JAK) inhibitoriais netirtas. Apie baricitinibo vartojimą reumatoidiniam artritui gydyti kartu su stipraus poveikio imunosupresantais, pavyzdžiui, azatioprinu, takrolimuzu ar ciklosporinu, duomenų iš baricitinibo klinikinių tyrimų yra nedaug ir suminio imunosupresinio poveikio rizikos paneigti negalima. Derinių su ciklosporinu ar kitais stipraus poveikio imunosupresantais vartojimas atopiniam dermatitui gydyti netirtas ir taip gydyti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Kiti vaistiniai preparatai, kurie gali paveikti baricitinibo farmakokinetines savybes

Nešikliai

Remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis, baricitinibas yra organinių anijonų pernašos baltymo 3 (*OAT3*), P glikoproteino (*Pgp*), krūties piktybinio naviko atsparumo baltymo (angl., *the breast cancer resistance protein [BCRP]*) bei įvairių vaistų ir toksinų šalinimo iš ląstelės baltymo (angl., *the multidrug and toxic extrusion protein [MATE]*) 2-K substratas. Remiantis klinikinio farmakologinio tyrimo duomenimis, probenecido (turinčio didelį *OAT3* slopinimo potencialą) vartojimas maždaug 2 kartais padidino baricitinibo $AUC_{(0-\infty)}$, nekeisdamas t_{max} ar C_{max} . Todėl rekomenduojama dozė pacientams, vartojantiems kartu didelį *OAT3* slopinimo potencialą turintį inhibitorių, pavyzdžiui, probenecidą, yra 2 mg vieną kartą per parą (žr. 4.2 skyrių). Klinikinių farmakologinių tyrimų su *OAT3* inhibitoriais, turinčiais mažesnę slopinimo potencialą, neatlikta. Provaistas leflunomidą greitai verčiamas į teriflunomidą, kuris yra silpno poveikio *OAT3* inhibitorius ir todėl gali padidėti baricitinibo ekspozicija. Kadangi specialių sąveikos tyrimų neatlikta, baricitinibą vartojant kartu su leflunomidu ar teriflunomidu, reikia imtis atsargumo priemonių. *IOAT3* inhibitorių ibuprofeno ir diklofenako vartojimas kartu gali didinti baricitinibo ekspoziciją, vis dėlto, jų *OAT3* slopinimo potencialas yra mažesnis, palyginti su probenecido, todėl kliniškai reikšmingos sąveikos nesitikima. Baricitinibo vartojimas kartu su ciklosporinu (*Pgp/BCRP* inhibitorius) ar metotreksatu (įvairių pernašos baltymų, įskaitant *OATP1B1*, *OAT1*, *OAT3*, *BCRP*, *MRP2*, *MRP3* ir *MRP4* substratas) nesukėlė kliniškai reikšmingo poveikio baricitinibo ekspozicijai.

Citochromo P450 izofermentai

Remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis, baricitinibas yra citochromo P450 izofermento (CYP)3A4 substratas, nors mažiau kaip 10 % dozės metabolizuojama oksidacijos būdu. Remiantis klinikinių farmakologinių tyrimų duomenimis, baricitinibą vartojant kartu su ketokonazolu (stipraus poveikio CYP3A inhibitorius), pasireiškė kliniškai reikšmingas poveikis baricitinibo farmakokinetikai. Baricitinibo vartojimas kartu su flukonazolu (vidutinio stiprumo CYP3A, CYP2C19 ir CYP2C9 inhibitorius) ar rifampicinu (stipraus poveikio CYP3A induktorius) nesukėlė kliniškai reikšmingų baricitinibo ekspozicijos pokyčių.

Skrandžio pH keičiantys vaistiniai preparatai

Skrandžio pH padidėjimas vartojant omeprazolą nesukėlė kliniškai reikšmingo poveikio baricitinibo ekspozicijai.

Galimas baricitinibo poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetinėms savybėms

Nešikliai

Remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis, kliniškai reikšmingos baricitinibo koncentracijos neslopina *OAT1*, *OAT2*, *OAT3*, organinių katijonų pernašos baltymą (angl., *the organic cation transporter [OCT]*) 2, *OATP1B1*, *OATP1B3*, *BCRP*, *MATE1* ir *MATE2-K*. Baricitinibas gali būti kliniškai svarbus

OCT1 inhibitorius, tačiau šiuo metu nėra žinomų selektyvių *OCT1* substratų, kuriuos vartojant, būtų galima numatyti kliniškai reikšmingą sąveiką. Remiantis farmakologinių tyrimų duomenimis, baricitinibą vartojant kartu su digoksinu (Pgp substratu) ar metotreksatu (įvairių pernašos baltymų substratu), kliniškai reikšmingo poveikio nebuvo.

Cytochromo P450 izofermentai

Remiantis klinikinių farmakologinių tyrimų duomenimis, baricitinibą vartojant kartu su CYP3A substratu simvastatinu, etinilestradioliu ar levonorgestreliu, kliniškai reikšmingų šių vaistinių preparatų farmakokinetikos pokyčių nebuvo.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nustatyta, kad JAK kinazių bei signalo keitiklio ir transkripcijos aktyvatoriaus (angl., *signal transducer and activator of transcription [STAT]*) valdomas signalizavimo kelias yra susijęs su ląstelių adhezija ir poliariškumu, kurie gali turėti įtakos ankstyvam embriono vystymuisi. Nėra reikiamų duomenų apie baricitinibo vartojimą moterims nėštumo metu. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Baricitinibas sukėlė teratogeninį poveikį žiurkėms ir triušiams. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad baricitinibas gali sukelti nepageidaujamą poveikį vaisiaus kaulų vystymuisi *in utero*, vartojant dideles vaistinio preparato dozes.

Olumiant negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių). Vaisingo amžiaus moteris turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir vėliau bent 1 savaitę po gydymo. Jeigu pacientė pastoja vartodama Olumiant, tėvai turi būti informuojami apie galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar baricitinibas ir jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Turimi farmakodinamikos ir toksikologijos tyrimų su gyvūnais duomenys parodė, kad baricitinibas išsiskiria į gyvūnų pieną (žr. 5.3 skyrių).

Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams paneigti negalima. Olumiant negalima vartoti žindymo metu. Atsisūvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo Olumiant.

Vaisingumas

Su gyvūnais atlikti tyrimai rodo, kad gydymas baricitinibu gali mažinti patelių vislumą gydymo metu, bet nedaro poveikio patinų spermatogenezei (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Olumiant gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Remiantis iki 16 savaičių gydymo placebo kontroliuojamųjų reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų metu duomenimis, nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą (NRV), apie kurias buvo pranešta dažniausiai ir pasireiškė 2 ar daugiau procentų pacientų, gydytų vienu Olumiant (monoterapija) arba vartojusių kartu su įprastais sintetiniais LMVPR, buvo: MTL cholesterolio koncentracijos padidėjimas (33,6 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcinės ligos (14,7 %) ir galvos skausmas (3,8 %). Tarp infekcinių ligų, kurios pasireiškė gydymo Olumiant metu, buvo ir juostinė pūslelinė (*herpes zoster*) (1,4 %).

Remiantis iki 16 savaičių gydymo placebo kontroliuojamųjų atopinio dermatito klinikinių tyrimų metu duomenimis, NRV, apie kurias buvo pranešta dažniausiai ir pasireiškė $\geq 2\%$ pacientų, gydytų vienu Olumiant (monoterapija) arba derinyje su lokalaus poveikio kortikosteroidais, buvo panašios į stebėtas reumatoidinio artrito tyrimų metu, išskyrus MTL cholesterolio koncentracijos padidėjimą (13,2 %) ir paprastąją pūslelinę (*herpes simplex*) (6,1 %). Pacientams, gydytiems baricitinibu atopinio dermatito klinikinių tyrimų metu, juostinė pūslelinė (*herpes zoster*) pasireiškė labai retai.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Reumatoidinis artritas

Iš viso 3 770 pacientų buvo gydyti Olumiant klinikinių reumatoidinio artrito tyrimų metu, kuriuose buvo pasiekta 10 127 pacientų - metų ekspozicija. Iš jų, 2 960 reumatoidiniu artritu sergančių pacientų buvo gydyti Olumiant ne trumpiau kaip vienerius metus.

Buvo apjungti septynių placebo kontroliuojamųjų tyrimų duomenys (1 142 pacientų, vartojusių 4 mg vaistinio preparato dozę vieną kartą per parą, ir 1 215 pacientų, vartojusių placebo, duomenys), siekiant įvertinti Olumiant saugumą, palyginti su placebo, per iki 16 savaičių nuo gydymo pradžios laikotarpį.

Atopinis dermatitas

Iš viso 2 531 pacientas buvo gydytas Olumiant klinikinių atopinio dermatito tyrimų metu, kuriuose buvo 2 247 pacientų - metų bendroji ekspozicija. Iš jų, 1 106 atopiniu dermatitu sergantys pacientai buvo gydyti Olumiant ne trumpiau kaip vienerius metus.

Buvo sujungti penkių placebo kontroliuojamųjų tyrimų duomenys (489 pacientų, vartojusių 4 mg dozę vieną kartą per parą, ir 743 pacientų, vartojusių placebo), siekiant įvertinti Olumiant saugumą, palyginti su placebo, iki 16 savaičių nuo gydymo pradžios laikotarpio.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Dažnio apibūdinimas: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$). Jeigu nenurodyta kitaip, 2 lentelėje dažnis nurodytas, remiantis visais duomenimis, gautais gydant ir pagal reumatoidinio artrito, ir pagal atopinio dermatito indikacijas. Tais atvejais, kai buvo pastebėti žymūs dažnio skirtumai vartojant tik pagal vieną kurią nors indikaciją, nepageidaujamos reakcijos nurodytos išnašose po lentele.

Organų sistemų klasės	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas
Infekcijos ir infestacijos	Viršutinių kvėpavimo takų infekcinės ligos.	Juostinė pūslelinė (<i>Herpes zoster</i>) ^b , paprastoji pūslelinė (<i>Herpes simplex</i>), gastroenteritas, šlapimo takų infekcinės ligos, pneumonija ^d .	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Trombocitozė (daugiau kaip 600×10^9 ląstelių/l) ^{a,d} .	Neutropenija (mažiau kaip 1×10^9 ląstelių/l) ^a .
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hipercholesterolemija ^a .		Hipertrigliceridemija ^a .
Nervų sistemos sutrikimai		Galvos skausmas.	
Virškinimo trakto sutrikimai		Pykinimas ^d , pilvo skausmas.	Divertikulitas

Organų sistemų klasės	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		ALT suaktyvėjimas (3 kartais ar daugiau viršijantis VNR) ^{a,d} .	AST suaktyvėjimas (3 kartais ar daugiau viršijantis VNR) ^a .
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Išbėrimas, Spuogai (<i>acne</i>) ^c .	
Imuninės sistemos sutrikimai			Veido patinimas, dilgėlinė.
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			Plaučių embolija.
Kraujagyslių sutrikimai			Giliųjų venų trombozė.
Tyrimai		Kreatinfosfokinazės suaktyvėjimas (daugiau kaip 5 kartais viršijantis VNR) ^{a,c} .	Kūno masės padidėjimas.

^a Apima ir pokyčius, kurie buvo aptikti, atliekant laboratorinę stebėseną (žr. tekstą toliau).

^b Juostinės pūslelinės (*herpes zoster*) dažnis apskaičiuotas, remiantis reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų duomenimis.

^c Spuogų (*acne*) ir kreatinfosfokinazės suaktyvėjimo, daugiau kaip 5 kartais viršijančio VNR, dažnis buvo apskaičiuotas, remiantis sujungtais reumatoidinio artrito ir atopinio dermatito klinikinių tyrimų duomenimis. Pacientams, gydytiems baricitinibu reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų metu, šie reiškiniai pasireiškė nedažnai.

^d Pneumonijos, trombocitozės, didesnės kaip 600×10^9 ląstelių/l, pykinimo ir ALT aktyvumo, 3 ir daugiau kartų viršijančio VNR, dažnis apskaičiuotas, remiantis sujungtais reumatoidinio artrito ir atopinio dermatito klinikinių tyrimų duomenimis. Pacientams, gydytiems baricitinibu atopinio dermatito klinikinių tyrimų metu, šie reiškiniai pasireiškė nedažnai.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Virškinimo trakto sutrikimai

Remiantis anksčiau negydytų pacientų 52 savaičių gydymo laikotarpio reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų metu duomenimis, pykinimo dažnis buvo didesnis vartojant metotreksatą kartu su Olumiant (9,3 %), palyginti su gydymu vienu metotreksatu (6,2 %) arba vienu Olumiant (4,4 %). Pykinimas pasireiškė dažniausiai per pirmąsias 2 gydymo savaites. Remiantis iki 16 savaičių gydymo atopinio dermatito klinikinių tyrimų duomenimis, pykinimas gydant Olumiant pasireiškė nedažnai (0,8 %).

Remiantis iki 16 savaičių gydymo reumatoidinio artrito kontroliuojamųjų tyrimų duomenimis, pilvo skausmas pasireiškė 2,1 % pacientų, gydytų Olumiant 4 mg doze, ir 1,4 % pacientų, vartojusių placebo. Pilvo skausmas atopinio dermatito klinikinių tyrimų metu pasireiškė panašiu dažnumu. Šie atvejai dažniausiai buvo lengvi, praeinantys, nesusiję su infekcinėmis ligomis ar uždegiminiais virškinimo trakto sutrikimais, dėl jų gydymo pertraukti neteko.

Infekcinės ligos

Reumatoidinis artritas

Remiantis kontroliuojamųjų tyrimų iki 16 savaičių laikotarpio duomenimis, sergamumas visomis infekcinėmis ligomis (pacientai, kuriems pasireiškė 1 ar daugiau reiškinų per 100 pacientų - metų ekspoziciją) buvo 101 vartojant Olumiant, palyginti su 83 placebo grupėje. Dauguma infekcinių ligų buvo lengvos arba vidutinio sunkumo. Remiantis tyrimų, kurių metu buvo vartotos abi dozės, duomenimis, buvo pranešta, kad infekcinėmis ligomis per iki 16 savaičių laikotarpį 4 mg, 2 mg ir placebo grupėse sirgo atitinkamai 31,9 %, 28,8 % ir 24,1 % pacientų. Praneštų su infekcija susijusių

NRV dažniai vartojant Olumiant, palyginti su placebo, buvo: viršutinių kvėpavimo takų infekcinės ligos (14,7 %, palyginti su 11,7 %), šlapimo takų infekcinės ligos (3,4 %, palyginti su 2,7 %), gastroenteritas (1,6 %, palyginti su 0,8 %), paprastoji pūslelinė (1,8 %, palyginti su 0,7 %) ir juostinė pūslelinė (1,4 %, palyginti su 0,4 %). Remiantis anksčiau negydytų pacientų iki 52 savaičių gydymo laikotarpio duomenimis, viršutinių kvėpavimo takų infekcinių ligų dažnis buvo didesnis vartojant metotreksatą kartu su Olumiant (26,0 %), palyginti su gydymu vienu metotreksatu (22,9 %) arba vienu Olumiant (22,0 %). Sunkių infekcinių ligų dažnis vartojant Olumiant (1,1 %) buvo panašus, kaip ir vartojant placebo (1,2 %). Vartojant Olumiant, dažniausiai pasireiškusios sunkios infekcinės ligos buvo juostinė pūslelinė ir puriojo ląstelių uždegimas. Sunkių infekcinių ligų dažnis nekito ilgalaikės ekspozicijos metu. Bendrasis sergamumas sunkiomis infekcinėmis ligomis klinikinių tyrimų programoje buvo 3,2 per 100 pacientų - metų.

Atopinis dermatitis

Remiantis kontroliuojamųjų tyrimų iki 16 savaičių laikotarpio duomenimis, sergamumas visomis infekcinėmis ligomis (pacientai, kuriems pasireiškė 1 ar daugiau reiškinų per 100 pacientų - metų ekspoziciją) buvo 155 vartojant Olumiant 4 mg dozę, palyginti su 118 placebo grupėje. Dauguma infekcinių ligų buvo lengvos arba vidutinio sunkumo. Infekcinėmis ligomis per iki 16 savaičių laikotarpį 4 mg, 2 mg ir placebo grupėse sirgo atitinkamai 31,5 %, 29,8 % ir 24,2 % pacientų. Su infekcija susijusių NRV, apie kurias buvo pranešta, dažniai vartojant Olumiant 4 mg dozę, palyginti su placebo, buvo: viršutinių kvėpavimo takų infekcinės ligos (17,5 %, palyginti su 14,1 %), šlapimo takų infekcinės ligos (2,0 %, palyginti su 0,8 %), gastroenteritas (1,2 %, palyginti su 0,5 %), paprastoji pūslelinė (*herpes simplex*) (6,1 %, palyginti su 2,7 %), juostinė pūslelinė (*herpes zoster*) (0 %, palyginti su 0,3 %) ir pneumonija (0 %, palyginti su 0,1 %). Remiantis atopinio dermatito klinikinių tyrimų duomenimis, infekcinių ligų dažnis dažniausiai buvo panašus į nustatytą reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, išskyrus pneumoniją, kuri pasireiškė nedažnai, ir juostinę pūslelinę (*herpes zoster*), kuri buvo diagnozuota labai retai. Gydant Olumiant 4 mg doze, odos infekcinėmis ligomis, kurioms gydyti prireikė antibiotikų, buvo sergama rečiau (3,4 %), palyginti su placebo (4,4 %). Vartojant Olumiant 4 mg dozę ar placebo, sunkios infekcinės ligos buvo diagnozuotos tokiais pat procentine daliai pacientų (0,6 %). Bendrasis sergamumas sunkiomis infekcinėmis ligomis vartojant baricitinibą vykdant atopinio dermatito klinikinių tyrimų programą buvo 2,1 atvejo per 100 pacientų - metų.

Kepenų transaminazių aktyvumas

Remiantis reumatoidinio artrito kontroliuojamųjų tyrimų iki 16 savaičių laikotarpio duomenimis, alaninaminotransferazių (ALT) ir aspartataminotransferazių (AST) aktyvumo padidėjimas, 3 ir daugiau kartų viršijantis viršutinę normos ribą (VNR), buvo stebėtas atitinkamai 1,4 % ir 0,8 % Olumiant gydytų pacientų, palyginti su atitinkamai 1,0 % ir 0,8 % pacientų, vartojusių placebo.

Remiantis anksčiau negydytų pacientų duomenimis, Olumiant vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurie gali sukelti hepatotoksinį poveikį, pavyzdžiui, metotreksatu, tokie fermentų suaktyvėjimo atvejai buvo dažnesni. Remiantis iki 52 savaičių gydymo laikotarpio duomenimis, ALT ir AST suaktyvėjimas, 3 ir daugiau kartų viršijantis VNR, buvo dažnesnis, vartojant metotreksatą kartu su Olumiant (7,5 % ir 3,8 %), palyginti su gydymu vienu metotreksatu (2,9 % ir 0,5 %) arba vienu Olumiant (1,9 % ir 1,3 %).

Remiantis atopinio dermatito kontroliuojamųjų tyrimų iki 16 savaičių laikotarpio duomenimis, ALT ir AST aktyvumo padidėjimas, 3 ir daugiau kartų viršijantis VNR, buvo stebėtas atitinkamai 0,2 % ir 0,5 % Olumiant 4 mg doze gydytų pacientų, palyginti su atitinkamai 0,8 % ir 0,8 % pacientų, vartojusių placebo.

Gydant pagal visas indikacijas, nuo dozės priklausomas ALT ir AST aktyvumo padidėjimas buvo stebėtas ir pratęsus tyrimą po 16 savaičių. Dauguma kepenų transaminazių suaktyvėjimo atvejų nesukėlė simptomų ir buvo praeinantys. ALT/AST suaktyvėjimo pobūdis ir dažnis nepakito laikui bėgant, įskaitant ilgalaikį pratęsimo tyrimą.

Lipidų koncentracijų padidėjimas

Remiantis reumatoidinio artrito kontroliuojamųjų tyrimų duomenimis, gydymas baricitinibu buvo susijęs su nuo dozės priklausomu lipidų rodmenų, įskaitant bendrojo cholesterolio, trigliceridų, MTL cholesterolio ir DTL cholesterolio koncentracijų, padidėjimu. MTL ir DTL santykis nepakito. Rodmenų padidėjimas buvo pastebėtas 12-ąją savaitę ir vėliau rodmenys išliko pastoviai didesni už pradinis, įskaitant ilgalaikį tyrimo pratęsimą.

Remiantis tyrimų, kurių metu buvo vartotos abi dozės, duomenimis, buvo stebėta bendrojo cholesterolio koncentracijų padidėjimo priklausomybė nuo dozės ir per iki 16 savaičių laikotarpį 5,17 mmol/l ir didesnės koncentracijos buvo išmatuotos atitinkamai 48,8 %, 34,7 % ir 17,8 % pacientų 4 mg, 2 mg ir placebo grupėse.

Gydant statiniais, padidėjusios MTL cholesterolio koncentracijos sumažėjo iki prieš gydymą buvusių koncentracijų.

Remiantis atopinio dermatito kontroliuojamųjų tyrimų duomenimis, gydymas baricitinibu buvo susijęs su lipidų rodmenų, įskaitant bendrojo cholesterolio, MTL cholesterolio ir DTL cholesterolio koncentracijų, padidėjimu. Rodmenų padidėjimas buvo pastebėtas 12-ąją savaitę, o vidutinės bendrojo cholesterolio ir MTL cholesterolio koncentracijos padidėjo per 52 savaites. MTL ir DTL santykis nepadidėjo. Bendrojo cholesterolio, MTL cholesterolio ir DTL cholesterolio koncentracijų priklausomybės nuo dozės per 16 savaičių kontroliuojamųjų tyrimų laikotarpį nepastebėta. Trigliceridų koncentracijos nepadidėjo.

Remiantis kontroliuojamųjų tyrimų iki 16 savaičių laikotarpio duomenimis, vartojant Olumiant 4 mg dozę, palyginti su placebo, buvo stebėti išvardyti dažniai:

- bendrojo cholesterolio koncentracijos padidėjimas $\geq 5,17$ mmol/l:
 - reumatoidinio artrito tyrimai: atitinkamai 49,1 %, palyginti su 15,8 %;
 - atopinio dermatito tyrimai: atitinkamai 20,7 %, palyginti su 10,0 %;
- MTL cholesterolio koncentracijos padidėjimas $\geq 3,36$ mmol/l:
 - reumatoidinio artrito tyrimai: atitinkamai 33,6 %, palyginti su 10,3 %;
 - atopinio dermatito tyrimai: atitinkamai 13,2 %, palyginti su 6,3 %;
- DTL cholesterolio koncentracijos padidėjimas $\geq 1,55$ mmol/l:
 - reumatoidinio artrito tyrimai: atitinkamai 42,7 %, palyginti su 13,8 %;
 - atopinio dermatito tyrimai: atitinkamai 25,3 %, palyginti su 14,7 %;
- trigliceridų koncentracijos padidėjimas $\geq 5,65$ mmol/l:
 - reumatoidinio artrito tyrimai: atitinkamai 0,4 %, palyginti su 0,5 %;
 - atopinio dermatito tyrimai: atitinkamai 0,7 %, palyginti su 0,8 %.

Kreatinfosfokinazė (KFK)

Remiantis reumatoidinio artrito kontroliuojamųjų tyrimų iki 16 savaičių laikotarpio duomenimis, KFK suaktyvėjimas buvo nedažnas. Reikšmingas suaktyvėjimas (daugiau kaip 5 kartais viršijantis VNR) pasireiškė 0,8 % Olumiant gydytų pacientų ir 0,3 % pacientų, vartojusių placebo. Buvo stebėtas KFK suaktyvėjimo priklausomybė nuo dozės ir per iki 16 savaičių laikotarpį daugiau kaip 5 kartais VNR viršijantis KFK aktyvumas buvo išmatuotas atitinkamai 1,5 %, 0,8 % ir 0,6 % pacientų 4 mg, 2 mg ir placebo grupėse. Remiantis atopinio dermatito kontroliuojamųjų tyrimų iki 16 savaičių laikotarpio duomenimis, KFK suaktyvėjimas buvo dažnas ir pasireiškė atitinkamai 3,3 %, 2,5 % ir 1,9 % pacientų, gydytų Olumiant 4 mg ir 2 mg dozėmis ar placebo. Gydant pagal visas indikacijas, dauguma atvejų suaktyvėjimas buvo laikinas ir dėl to neprireikė nutraukti gydymo.

Remiantis reumatoidinio artrito ir atopinio dermatito klinikinių tyrimų duomenimis, patvirtintų rbdmiolizės atvejų nebuvo. KFK suaktyvėjimas buvo pastebėtas 4-ąją savaitę ir vėliau rodmenys išliko pastoviai didesni už pradinis, įskaitant ilgalaikį tyrimo pratęsimą.

Neutropenija

Remiantis reumatoidinio artrito ir atopinio dermatito kontroliuojamųjų tyrimų iki 16 savaičių laikotarpio duomenimis, neutrofilų kiekio sumažėjimas mažiau už 1×10^9 ląstelių/l pasireiškė 0,2 %

Olumiant gydytų pacientų, palyginti su 0 % pacientų, vartojusių placebo. Aiškaus ryšio tarp neutrofilų kiekio sumažėjimo ir sunkių infekcinių ligų pasireiškimo nebuvo. Vis dėlto, remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, gydymas buvo nutrauktas, jei ANS buvo mažesnis kaip 1×10^9 ląstelių/l. Neutrofilų kiekio sumažėjimo pobūdis ir dažnis bėgant laikui, įskaitant ilgalaikį tyrimo pratęsimą, nekito ir išliko mažesni rodmenys.

Trombocitozė

Remiantis reumatoidinio artrito kontroliuojamųjų tyrimų iki 16 savaičių laikotarpio duomenimis, trombocitų kiekio padidėjimas virš 600×10^9 ląstelių/l pasireiškė 2,0 % pacientų, gydytų Olumiant 4 mg doze, ir 1,1 % pacientų, gydytų placebo. Remiantis atopinio dermatito kontroliuojamųjų tyrimų iki 16 savaičių laikotarpio duomenimis, trombocitų kiekio padidėjimas virš 600×10^9 ląstelių/l pasireiškė 0,6 % pacientų, gydytų Olumiant 4 mg doze, ir 0 % pacientų, vartojusių placebo. Trombocitozė atopinio dermatito tyrimų metu pasireiškė nedažnai ir rečiau nei buvo nustatyta reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams.

Ryšio tarp trombocitų kiekio padidėjimo ir trombozinio pobūdžio nepageidaujamų reiškinių padažnėjimo nepastebėta. Trombocitų kiekio padidėjimo pobūdis ir dažnis bėgant laikui, įskaitant ilgalaikį tyrimo pratęsimą, nekito ir išliko didesni rodmenys.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu pavartojus iki 40 mg vienkartinę dozę ar 10 dienų vartojant iki 20 mg kartotines dozes, dozavimą ribojantis toksinis poveikis nepasireiškė. Nepageidaujami reiškiniai buvo panašūs į pasireiškusių vartojant mažesnes dozes, o specifinio toksinio poveikio nenustatyta. Vienkartinės 40 mg dozės farmakokinetikos sveikų savanorių organizme tyrimo duomenys rodo, kad galima tikėtis, jog daugiau kaip 90 % suvartotos dozės buvęs eliminuojama per 24 valandas. Perdozavimo atveju rekomenduojama stebėti, ar pacientui neatsiranda nepageidaujamų reakcijų požymių ir simptomų. Pacientai, kuriems pasireiškia nepageidaujamos reakcijos, turi būti tinkamai gydomi.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: selektyvūs imunosupresantai, ATC code: L04AA37

Veikimo mechanizmas

Baricitinibas yra selektyvusis grįžtamasis Jano kinazių JAK1 ir JAK2 inhibitorius. Remiantis atskirų fermentų tyrimais, baricitinibas slopina JAK1, JAK2, tirozino kinazės 2 ir JAK3 aktyvumą (atitinkami IC_{50} rodmenys yra 5,9, 5,7, 53 ir > 400 nmol).

Jano kinazės (JAK) yra fermentai, kurie perduoda viduląstelinis signalus iš ląstelės paviršiuje esančių receptorių įvairiems kraujodaroje, uždegimo ir imuniniuose procesuose dalyvaujantiems citokinams ir augimo faktoriams. JAK, dalyvaudamos viduląsteliniam signalų perdavime, fosforilina ir aktyvina signalo tarpininkus ir transkripcijos aktyvintojus (angl., *the signal transducer and activator of transcription [STAT]*), kurie sužadina genų raišką ląstelėje. Baricitinibas moduliuoja šį signalizavimo kelią, iš dalies slopindamas JAK1 ir JAK2 fermentinį aktyvumą, todėl sumažina STAT fosforilinimą ir aktyvinimą.

Farmakodinaminis poveikis

IL-6 sužadinto STAT3 fosforilavimo slopinimas

Baricitinibo vartojimas sukėlė nuo dozės priklausomą IL-6 sužadinto STAT3 fosforilavimo slopinimą visame iš sveikų savanorių paimtame kraujyje, stipriausias slopinimas buvo stebėtas praėjus 2 valandoms po dozės pavartojimo ir sumažėjo iki artimo pradiniam po 24 valandų.

Imunoglobulinai

Vidutinės IgG, IgM ir IgA koncentracijos serume sumažėjo 12-ąją savaitę nuo gydymo Olumiant pradžios ir pastoviai buvo mažesnės už pradines per ne trumpesnį kaip 104 savaičių laikotarpį. Daugumai pacientų pasireiškę imunoglobulinų pokyčiai buvo normalių koncentracijų ribose.

Limfocitai

Vidutinis absoliutus limfocitų kiekis padidėjo 1-ąją savaitę nuo gydymo Olumiant pradžios ir sumažėjo iki pradinio kiekio 24-ąją savaitę, o tada nekito ne trumpesnį kaip 104 savaičių laikotarpį. Daugumai pacientų pasireiškę limfocitų kiekio pokyčiai buvo normalių rodmenų ribose.

C reaktyvusis baltymas

Remiantis reumatoidiniu artritu sergančių pacientų duomenimis, C reaktyviojo baltymo (CRP) sumažėjimas buvo pastebėtas ne anksčiau kaip praėjus 1 savaitei nuo gydymo Olumiant pradžios ir išsilaikė visą dozavimo laikotarpį.

Kreatininas

Remiantis reumatoidinio artrito tyrimų duomenimis, baricitinibas sužadino vidutinį kreatinino koncentracijos padidėjimą (3,8 $\mu\text{mol/l}$) praėjus dviem savaitėms nuo gydymo pradžios, palyginti su placebo, kurios vėliau nekito per ne trumpesnį kaip 104 savaičių gydymo laikotarpį. Toks poveikis galėjo pasireikšti dėl baricitinibo sukkelto kreatinino sekrecijos slopinimo inkstų kanalėliuose. Dėl šios priežasties pagal kreatinino koncentraciją serume gali būti apskaičiuotas šiek tiek mažesnis glomerulų filtracijos greitis, nesusijęs su realiu inkstų funkcijos sutrikimu arba inkstų nepageidaujamais reiškiniais. Panašūs pastebėjimai buvo ir gydant atopinį dermatitą. Remiantis atopinio dermatito tyrimų duomenimis, baricitinibas buvo susijęs su cistatino C (taip pat vartojamas glomerulų filtracijos greičiui nustatyti) koncentracijos sumažėjimu 0,1 mg/l 4-ąją savaitę, bet daugiau nemažėjo iki 16 savaičių.

Odos modelių tyrimai in vitro

Žmogaus odos modelį *in vitro* veikiant prouždegiminiais citokiniais (pvz., IL-4, IL-13, IL-31), baricitinibas sumažino fosforilinto impulso perdavėjo ir transkripcijos aktyvintojo -3 (angl. *phosphorylated signal transducer and activator of transcription -3*, pSTAT3) raišką epidermio keratinocituose ir padidino filagrino (odos barjerinei funkcijai ir atopinio dermatito patogenezei svarbaus baltymo) raišką.

Vakcinų tyrimas

Baricitinibo poveikis humoraliniam atsakui į negyvas vakcinas buvo įvertintas 106 reumatoidiniu artritu sergantiems ir 2 mg ar 4 mg baricitinibo dozėmis pastoviai gydomiems pacientams, paskiepijant inaktyvuota pneumokokine arba stabligės vakcinomis. Dauguma šių pacientų (n = 94) kartu vartojo metotreksatą. Visoje populiacijoje paskiepijimas pneumokokine vakcina sukėlė patenkinamą IgG imuninį atsaką 68,0 % (95 % PI: 58,4 %, 76,2 %) tiriamųjų. 43,1 % (95 % PI: 34,0 %, 52,8 %) pacientų buvo pasiektas patenkinamas IgG imuninis atsakas į stabligės vakciną.

Klinikinis veiksmingumas

Reumatoidinis artritas

Vieną kartą per parą vartojamo Olumiant saugumas ir veiksmingumas buvo įvertinti keturių III fazės atsitiktinių imčių, dvigubai koduotų, daugelyje centrų atliktų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu reumatoidiniu artritu, diagnozuotu remiantis *ACR/EULAR* 2010 kriterijais (žr. 3 lentelę), metu. Tyrimuose galėjo dalyvauti vyresni kaip 18 metų pacientai. Prieš tyrimą turėjo būti ne mažiau kaip 6 skausmingi ir 6 patinę sąnariai. Visi pacientai, kurie baigė tyrimą, galėjo toliau dalyvauti ilgalaikiame tyrimo pratęsime ir toliau gydytis iki 4 metų.

RA-BEGIN tyrimas, kuriame dalyvavo *MTX* pirmiau negydyti pacientai, yra papildomas tyrimas su tikslinės populiacijos pacientais, kurių atsakas buvo netinkamas arba kurie netoleravo kitų LMVPR (žr. 4.1 skyrių).

3 lentelė. Klinikinių tyrimų santrauka

Tyrimo pavadinimas (trukmė)	Populiacija (skaičius)	Gydymo grupės	Svarbiausiųjų vertinamųjų baigčių ir įverčių santrauka
<i>RA-BEGIN</i> (52 savaitės)	Pirmiau negydyti <i>MTX</i> ¹ (584)	<ul style="list-style-type: none">• Olumiant 4 mg 1 x d.• Olumiant 4 mg 1 x d. + <i>MTX</i>• <i>MTX</i>	<ul style="list-style-type: none">• Svarbiausioji vertinamoji baigtis: <i>ACR20</i> 24-ąją savaitę.• Fizinė funkcija (<i>HAQ-DI</i>).• Radiografinis progresavimas (<i>mTSS</i>).• Mažas ligos aktyvumas ir remisija (<i>SDAI</i>).
<i>RA-BEAM</i> (52 savaitės)	NA į <i>MTX</i> ² (1305)	<ul style="list-style-type: none">• Olumiant 4 mg 1 x d.• 40 mg adalimumabo p.o. 1 x 2 sav.• Placebas <p>Visiems pacientams buvo skirtas pagrindinis gydymas <i>MTX</i></p>	<ul style="list-style-type: none">• Svarbiausioji vertinamoji baigtis: <i>ACR20</i> 12-ąją savaitę.• Fizinė funkcija (<i>HAQ-DI</i>).• Radiografinis progresavimas (<i>mTSS</i>).• Mažas ligos aktyvumas ir remisija (<i>SDAI</i>).• Rytinis sąnarių sustingimas.
<i>RA-BUILD</i> (24 savaitės)	NA į įprastą LMVPR ³ (684)	<ul style="list-style-type: none">• Olumiant 4 mg 1 x d.• Olumiant 2 mg 1 x d.• Placebas <p>Pagrindinis gydymas įprastu LMVPR⁵, jeigu pradėdant tyrimą, būklė buvo stabili, vartojant įprastą LMVPR.</p>	<ul style="list-style-type: none">• Svarbiausioji vertinamoji baigtis: <i>ACR20</i> 12-ąją savaitę.• Fizinė funkcija (<i>HAQ-DI</i>).• Mažas ligos aktyvumas ir remisija (<i>SDAI</i>).• Radiografinis progresavimas (<i>mTSS</i>).• Rytinis sąnarių sustingimas.
<i>RA-BEACON</i> (24 savaitės)	NA į <i>TNF</i> ⁴ (527)	<ul style="list-style-type: none">• Olumiant 4 mg 1 x d.• Olumiant 2 mg 1 x d.• Placebas <p>Pagrindinis gydymas įprastu LMVPR.⁵</p>	<ul style="list-style-type: none">• Svarbiausioji vertinamoji baigtis: <i>ACR20</i> 12-ąją savaitę.• Fizinė funkcija (<i>HAQ-DI</i>).• Mažas ligos aktyvumas ir remisija (<i>SDAI</i>).

Santrumpos: 1 x d. = vieną kartą per parą; 1 x 2 sav. = po vieną dozę kas 2 savaites; p.o. = po oda; *ACR* = angl. *American College of Rheumatology* – Amerikos reumatologijos kolegija; *SDAI* = angl. *Simplified Disease Activity Index* – supaprastintas ligos aktyvumo indeksas; *HAQ-DI* = angl. *Health Assessment Questionnaire-Disability Index* – sveikatos vertinimo klausimynas, negalios indeksas; *mTSS* = angl. *modified Total Sharp Score* – modifikuotas bendrasis Sharp balas.

¹ Pacientai, kurie suvartojo mažiau kaip 3 metotreksato (*MTX*) dozes; pirmiau negydyti įprastais arba biologiniais LMVPR.

² Pacientai, kuriems pasireiškė nepakankamas atsakas (NA) į *MTX* (+/- į kitus įprastus LMVPR); negydyti biologiniais vaistinėmis preparatais.

³ Pacientai, kuriems pasireiškė nepakankamas atsakas arba kurie netoleravo 1 ar daugiau įprastų LMVPR; negydyti biologiniais vaistinėmis preparatais.

⁴ Pacientai, kuriems pasireiškė nepakankamas atsakas arba kurie netoleravo 1 ar daugiau biologinių LMVPR; įskaitant bent vieną naviko augimo faktoriaus (angl. *the tumor necrosis factor [TNF]*) inhibitorių.

⁵ Dažniausiai vartoti įprasti LMVPR buvo *MTX*, hidroksichlorokvinas, leflunomidis ir sulfasalazinas.

Klinikinis atsakas

Remiantis visų tyrimų duomenimis, Olumiant 4 mg doze vieną kartą per parą gydytiems pacientams pasireiškė statistiškai didesnis *ACR20*, *ACR50* ir *ACR70* atsakas 12-ąją savaitę, palyginti su placebo, *MTX* ar adalimumabu (žr. 4 lentelę). Vertinant rodmenis, veiksmingumas pradėjo reikštis greitai, bet reikšmingai didesnis atsakas anksčiausiai buvo pastebėtas 1-ąją savaitę. Toliau gydant, buvo stebėtas ilgalaikis atsakas, *ACR20/50/70* atsakui išsilaikant ne trumpiau kaip 2 metus, įskaitant ilgalaikį tyrimo pratęsimą.

Gydymas Olumiant 4 mg doze, vartojant jį vieną ar kartu su įprastu LMVPR, sukėlė reikšmingą kiekvieno *ACR* komponento pagerėjimą, įskaitant skausmingų ir patinusių sąnarių kiekį, paciento ir gydytojo pateiktą bendrąjį įvertinimą, *HAQ-DI*, skausmo įvertinimą ir CRB, palyginti su placebo ar monoterapija *MTX*. Remiantis *RA-BEAM*, gydymas Olumiant reikšmingai pagerino pacientų ir gydytojų pateiktus bendruosius įvertinimus, *HAQ-DI*, skausmo įvertinimą ir CRB 12-ąją, 24-ąją ir 52-ąją savaitėmis, palyginti su adalimumabu.

Placebu kontroliuojamųjų tyrimų, kurių metu nebuvo būtina vartoti *MTX*, duomenimis, 501 tiriamajam, kuriems atsitiktiniu būdu buvo paskirta vartoti 2 mg arba 4 mg dozės, buvo skirtas pagrindinis gydymas *MTX* ir 303 skirtas gydymas kitokiais nei *MTX* įprastais LMVPR (maždaug pusė vartojo *MTX*, o kita pusė – nevartojo). Dažniausiai šių pacientų kartu vartotas LMVPR buvo *MTX* (79 % pacientų), hidroksichlorokvinas (19 %), leflunomidis (11 %) ir sulfasalazinas (9 %). Reikšmingų veiksmingumo ar saugumo skirtumų pogrupiuose, apibūdintuose pagal kartu su baricitinibu vartojamų LMVPR tipą, nepastebėta.

Remisija ir mažas ligos aktyvumas

Statistiškai reikšmingai didesnei daliai Olumiant 4 mg gydytų pacientų, palyginti su vartojusiais placebo ar *MTX*, buvo pasiekta remisija, apibūdinama 3,3 ar mažesniu *SDAI* ir 2,8 ar mažesniu *CDAI* 12-ąją ir 24-ąją savaitėmis (4 lentelė).

Remiantis visų 4 tyrimų duomenimis, reikšmingai didesnei daliai Olumiant 4 mg gydytų pacientų, palyginti su vartojusiais placebo ar *MTX*, buvo pasiekti mažas ligos aktyvumas arba remisija (*DAS28-ESR* arba *DAS28-hsCRP* 3,2 ar mažesnis ir *DAS28-ESR* arba *DAS28-hsCRP* mažesnis už 2,6) 12-ąją ir 24-ąją savaitėmis.

Didesnis remisijos dažnis, palyginti su placebo, buvo anksčiausiai pastebėtas 4-ąją savaitę. Įskaitant ilgalaikio tyrimo pratęsimą duomenis, remisija ir mažas ligos aktyvumas išsilaikė ne trumpiau kaip 2 metus.

4 lentelė. Atsakas, remisija ir fizinė funkcija

Tyrimas	RA-BEGIN MTX pirmiau negydyti pacientai			RA-BEAM NA į MTX pacientai			RA-BUILD NA į įprastą LMVPR pacientai			RA-BEACON NA į TNF pacientai		
	MTX	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	PBO	OLU 4 mg	ADA 40 mg 1x kas 2 sav.	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:												
12 savaitė	59 %	79 % ^{***}	77 % ^{***}	40 %	70 % ^{***†}	61 % ^{***}	39 %	66 % ^{***}	62 % ^{***}	27 %	49 % ^{***}	55 % ^{***}
24 savaitė	62 %	77 % ^{**}	78 % ^{***}	37 %	74 % ^{***†}	66 % ^{***}	42 %	61 % ^{***}	65 % ^{***}	27 %	45 % ^{***}	46 % ^{***}
52 savaitė	56 %	73 % ^{***}	73 % ^{***}		71 % ^{††}	62 %						
ACR50:												
12 savaitė	33 %	55 % ^{***}	60 % ^{***}	17 %	45 % ^{***††}	35 % ^{***}	13 %	33 % ^{***}	34 % ^{***}	8 %	20 % ^{**}	28 % ^{***}
24 savaitė	43 %	60 % ^{**}	63 % ^{***}	19 %	51 % ^{***}	45 % ^{***}	21 %	41 % ^{***}	44 % ^{***}	13 %	23 % [*]	29 % ^{***}
52 savaitė	38 %	57 % ^{***}	62 % ^{***}		56 % [†]	47 %						
ACR70:												
12 savaitė	16 %	31 % ^{***}	34 % ^{***}	5 %	19 % ^{***†}	13 % ^{***}	3 %	18 % ^{***}	18 % ^{***}	2 %	13 % ^{***}	11 % ^{**}
24 savaitė	21 %	42 % ^{***}	40 % ^{***}	8 %	30 % ^{***†}	22 % ^{***}	8 %	25 % ^{***}	24 % ^{***}	3 %	13 % ^{***}	17 % ^{***}
52 savaitė	25 %	42 % ^{***}	46 % ^{***}		37 %	31 %						
DAS28-hsCRP 3,2 ar mažesnis:												
12 savaitė	30 %	47 % ^{***}	56 % ^{***}	14 %	44 % ^{***††}	35 % ^{***}	17 %	36 % ^{***}	39 % ^{***}	9 %	24 % ^{***}	32 % ^{***}
24 savaitė	38 %	57 % ^{***}	60 % ^{***}	19 %	52 % ^{***}	48 % ^{***}	24 %	46 % ^{***}	52 % ^{***}	11 %	20 % [*]	33 % ^{***}
52 savaitė	38 %	57 % ^{***}	63 % ^{***}		56 % [†]	48 %						
DAS28-ESR 3,2 ar mažesnis:												
12 savaitė	15 %	21 %	34 % ^{***}	7 %	24 % ^{***}	21 % ^{***}	7 %	21 % ^{***}	22 % ^{***}	4 %	13 % ^{**}	12 % ^{**}
24 savaitė	23 %	36 % ^{**}	39 % ^{***}	10 %	32 % ^{***}	34 % ^{***}	10 %	29 % ^{***}	32 % ^{***}	7 %	11 %	17 % ^{**}
52 savaitė	27 %	36 %	45 % ^{***}		39 %	36 %						
SDAI 3,3 ar mažesnis:												
12 savaitė	6 %	14 % [*]	20 % ^{***}	2 %	8 % ^{***}	7 % ^{***}	1 %	9 % ^{***}	9 % ^{***}	2 %	2 %	5 %
24 savaitė	10 %	22 % ^{**}	23 % ^{***}	3 %	16 % ^{***}	14 % ^{***}	4 %	17 % ^{***}	15 % ^{***}	2 %	5 %	9 % ^{**}
52 savaitė	13 %	25 % ^{**}	30 % ^{***}		23 %	18 %						
CDAI 2,8 ar mažesnis:												
12 savaitė	7 %	14 % [*]	19 % ^{***}	2 %	8 % ^{***}	7 % ^{**}	2 %	10 % ^{***}	9 % ^{***}	2 %	3 %	6 %
24 savaitė	11 %	21 % ^{**}	22 % ^{**}	4 %	16 % ^{***}	12 % ^{***}	4 %	15 % ^{***}	15 % ^{***}	3 %	5 %	9 % [*]
52 savaitė	16 %	25 % [*]	28 % ^{**}		22 %	18 %						
HAQ-DI mažiausias kliniškai reikšmingas skirtumas (HAQ-DI balo sumažėjimas 0,30 ar daugiau):												
12 savaitė	60 %	81 % ^{***}	77 % ^{***}	46 %	68 % ^{***}	64 % ^{***}	44 %	60 % ^{***}	56 % ^{**}	35 %	48 % [*]	54 % ^{***}
24 savaitė	66 %	77 % [*]	74 %	37 %	67 % ^{***†}	60 % ^{***}	37 %	58 % ^{***}	55 % ^{***}	24 %	41 % ^{***}	44 % ^{***}
52 savaitė	53 %	65 % [*]	67 % ^{**}		61 %	55 %						

Pastaba. Pacientų, kuriems pasireiškė atsakas kiekvienu laiko momentu, dalis pagrįsta pacientų, kuriems iš pradžių atsitiktiniu būdu buvo paskirtas gydymas, duomenimis (N). Pacientai, kurie pasitraukė iš tyrimo arba kuriems teko skirti išsigelbėjimo gydymą, vėliau buvo laikomi nereagavusiais į gydymą.

Santrumpos: ADA = adalimumabas; MTX = metotreksatas; OLU = Olumiant; PBO = placebo.

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$, palyginti su placebo (palyginti su MTX RA-BEGIN tyrimo metu).

† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,01$, palyginti su adalimumabu.]

Radiografinis atsakas

Olumiant poveikis sąnarių struktūros pažeidimo progresavimui *RA-BEGIN*, *RA-BEAM* ir *RA-BUILD* tyrimuose buvo įvertintas radiografiškai, naudojant modifikuotą bendrąjį Sharp balą (*mTSS*) ir jo komponentus (erozijos balą ir sąnario ertmės susiaurėjimo balą).

Gydant Olumiant 4 mg, buvo statistiškai reikšmingai slopinamas sąnario struktūros pažeidimo progresavimas (5 lentelė). Erozijų ir sąnario ertmės susiaurėjimo balų analizės duomenys atitiko bendruosius balus. Pacientų, kurių radiografinis tyrimas neparodė progresavimo (*mTSS* pokytis buvo lygus 0 arba mažesnis), dalis 24-ąją ir 52-ąją savaitėmis buvo reikšmingai didesnė vartojant Olumiant 4 mg, palyginti su placebo.

5 lentelė. Radiografiniai pokyčiai

Tyrimas	<i>RA-BEGIN</i> MTX pirmiau negydyti pacientai			<i>RA-BEAM</i> NA į MTX pacientai			<i>RA-BUILD</i> NA į įprastą LMVPR pacientai		
	MTX	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	PBO ^a	OLU 4 mg	ADA 40 mg 1x kas 2 sav.	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg
Modifikuoto bendrojo Sharp balo vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu:									
24 savaitė	0,61	0,39	0,29*	0,90	0,41***	0,33***	0,70	0,33*	0,15**
52 savaitė	1,02	0,80	0,40**	1,80	0,71***	0,60***			
Erozijos balo vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu:									
24 savaitė	0,47	0,33	0,26*	0,61	0,29***	0,24***	0,47	0,30	0,11**
52 savaitė	0,81	0,55	0,34**	1,23	0,51***	0,42***			
Sąnario ertmės susiaurėjimo balo vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu:									
24 savaitė	0,14	0,06	0,03	0,29	0,12**	0,10**	0,23	0,03*	0,04*
52 savaitė	0,21	0,25	0,06	0,58	0,21***	0,19**			
Pacientų, kurių radiografinis tyrimas nerodo progresavimo, dalis^b:									
24 savaitė	68 %	76 %	81 %**	70 %	81 %***	83 %***	74 %	72 %	80 %
52 savaitė	66 %	69 %	80 %**	70 %	79 %**	81 %**			

Santrumpos: ADA = adalimumabas; MTX = metotreksatas; OLU = Olumiant; PBO = placebo.

^a Placebo duomenys 52-ąją savaitę gauti tiesinės ekstrapoliacijos būdu.

^b progresavimo nebuvimas apibūdinamas *mTSS* pokyčiu, lygiu 0 ar mažesniu.

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$, palyginti su placebo (palyginti su *MTX RA-BEGIN* tyrimo metu)

Fizinės funkcijos atsakas ir su sveikata susijusios vertinamosios baigtys

Gydymas Olumiant 4 mg, jį vartojant vieną arba kartu su LMVPR, reikšmingai pagerino fizinę funkciją, palyginti su visais palyginamaisiais vaistinėmis preparatais (placebu, *MTX*, adalimumabu), remiantis *HAQ-DI* įverčiu 12-ąją, 24-ąją ir 52-ąją savaitėmis. Pacientų, kuriems buvo pasiektas kliniškai reikšmingas pagerėjimas (*HAQ-DI* 0,30 ir daugiau), dalis 12-ąją savaitę taip pat buvo didesnė vartojant Olumiant, palyginti su placebo ar *MTX* (4 lentelė). Pagerėjimas anksčiausiai buvo pastebėtas 1-ąją savaitę ir *RA-BEGIN* bei *RA-BEAM* tyrimų metu išsilaikė iki 52 savaitės.

Gydymas Olumiant 4 mg, jį vartojant vieną arba kartu su įprastu LMVPR, reikšmingai sumažino skausmą, palyginti su palyginamaisiais vaistinėmis preparatais (placebu, *MTX*, adalimumabu), išmatuotą pagal 0-100 analoginę vaizdų skalę 12-ąją savaitę. Statistiškai reikšmingas skausmo sumažėjimas anksčiausiai buvo pastebėtas 1-ąją savaitę ir *RA-BEGIN* bei *RA-BEAM* tyrimų metu išsilaikė iki 52 savaitės.

Remiantis *RA-BEGIN* bei *RA-BEAM* tyrimų duomenimis, gydymas Olumiant 4 mg reikšmingai sumažino ir palengvino rytinį sąnarių sustingimą, palyginti su placebo ar adalimumabu, remiantis 12 savaičių kasdieniniais įrašais pacientų elektroniniuose dienoraščiuose.

Remiantis visų tyrimų duomenimis, Olumiant gydyti pacientai pranešė, kad pagerėjo pacientų nurodoma gyvenimo kokybė, įvertinta pagal sutrumpintos formos (36) sveikatos tyrimo fizinio

komponento (angl. *the Short Form (36) Health Survey [SF 36]*) balą, ir sumažėjo nuovargis, įvertintas pagal lėtinės ligos gydymo nuovargio funkcinio vertinimo (angl. *the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue [FACIT-F]*) balą.

Olumiant 4 mg, palyginti su 2 mg

Veiksmingumo vartojant 4 mg ir 2 mg dozes skirtumai geriausiai buvo matomi pirmiau atsako į biologinį LMVPR nepatyrusių pacientų populiacijoje (*RA-BEACON*), kuriems 24-ąją savaitę pasireiškė statistiškai reikšmingas patinusių sąnarių skaičiaus, skausmingų sąnarių skaičiaus ir eritrocitų nusėdimo greičio (angl. *the erythrocyte sedimentation rate [ESR]*) komponentų pagal *ACR* pagerėjimas vartojant Olumiant 4 mg dozę, palyginti su placebo, bet ne vartojant Olumiant 2 mg dozę, palyginti su placebo. Be to, abiejų tyrimų (*RA-BEACON* ir *RA-BUILD*) metu veiksmingumas pradėjo reikštis greičiau ir poveikis dažniausiai buvo stipresnis 4 mg dozės grupėse, palyginti su 2 mg.

Remiantis ilgalaikio tyrimo pratęsimo duomenimis, *RA-BEAM*, *RA-BUILD* ir *RA-BEACON* tyrimuose dalyvavę pacientai, kuriems buvo pasiekti ilgalaikis ligos aktyvumo sumažėjimas arba remisija (*CDAI* 10 ir mažesni) po ne trumpesnio kaip 15 mėnesių gydymo Olumiant 4 mg doze vieną kartą per parą, buvo dar kartą santykiu 1:1 atsitiktiniu būdu suskirstyti į grupes ir toliau koduotu būdu vartojo arba 4 mg dozę vieną kartą per parą, arba 2 mg dozę vieną kartą per parą. Daugumai pacientų išsilaikė mažas ligos aktyvumas arba remisija, įvertinti pagal *CDAI* balą:

- 12-ąją savaitę: 234 iš 251 (93 %) toliau vartojančių 4 mg dozę, palyginti su 207 iš 251 (82 %), kuriems dozė buvo sumažinta iki 2 mg ($p \leq 0,001$);
- 24-ąją savaitę: 163 iš 191 (85 %) toliau vartojančių 4 mg dozę, palyginti su 144 iš 189 (76 %), kuriems dozė buvo sumažinta iki 2 mg ($p \leq 0,05$);
- 48-ąją savaitę: 57 iš 73 (78 %) toliau vartojančių 4 mg dozę, palyginti su 51 iš 86 (59 %), kuriems dozė buvo sumažinta iki 2 mg ($p \leq 0,05$).

Dauguma pacientų, kurių mažas ligos aktyvumas arba remisija išnyko po dozės sumažinimo, liga vėl gali tapti kontroliuojama, atnaujinus didesnės 4 mg dozės vartojimą.

Atopinis dermatitas

Olumiant monoterapijos ar vartojimo deriniu su lokalaus poveikio kortikosteroidais (LKS) idealusis veiksmingumas ir saugumas buvo tirti trijų 3 fazės atsitiktinių imčių dvigubai koduotų placebo kontroliuojamųjų 16 savaičių trukmės tyrimų (*BREEZE-AD1*, *-AD2* ir *-AD7*) metu. Šiuose tyrimuose dalyvavo 1 568 pacientai, kuriems buvo diagnozuotas vidutinio sunkumo arba sunkaus atopinis dermatitas, kuris apibrėžiamas 3 ir daugiau *IGA* (angl. *the Investigator's Global Assessment, IGA* – tyrėjo bendrasis vertinimas) balų, 16 ir daugiau *EASI* (angl. *Eczema Area and Severity Index, EASI* – egzemos plotas ir sunkumo indeksas) balų ir pažeidimu, apimančiu 10 procentų ar didesnę kūno paviršiaus plotą (KPP). Tyrime galėjo dalyvauti vyresni kaip 18 metų pacientai, kuriems pirmesnis gydymas lokalaus poveikio vaistinais preparatais nesukėlė tinkamo atsako arba buvo netoleruojamas. Pacientams buvo leidžiamas gelbėjimosi gydymas (apimantis lokalaus ir sisteminio poveikio vaistinius preparatus) – tuo laiku jie buvo laikomi nereaguojančiais į gydymą. Pradedant *BREEZE-AD7* tyrimą, visi pacientai kartu buvo gydyti lokalaus poveikio kortikosteroidais ir pacientams buvo leidžiama vartoti lokalaus poveikio kalcineurino inhibitorių. Visi pacientai, kurie užbaigė šiuos tyrimus, galėjo dalyvauti ilgalaikio gydymo pratęsimo tyrime (*BREEZE AD-3*) ir toliau tęsti gydymą iki 2 metų.

Trečios fazės atsitiktinių imčių dvigubai koduoto placebo kontroliuojamojo *BREEZE-AD4* tyrimo metu buvo įvertintas gydymo baricitinibu derinio su lokalaus poveikio kortikosteroidais idealusis veiksmingumas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkiu atopiniu dermatitu (*AD*), kuriems gydymas geriamuoju ciklosporinu buvo neveiksmingas, netoleruojamas arba kontraindikuotinas.

Pradinės savybės

Remiantis placebo kontroliuojamųjų 3 fazės tyrimų (*BREEZE-AD1*, *-AD2*, *-AD7* ir *-AD4*) duomenimis visose gydymo grupėse, 37 % tiriamųjų buvo moteriškos lyties, 64 % – europidų rasės, 31 % – azijiečiai ir 0,6 % – juodaodžiai, amžiaus vidurkis – 35,6 metų. Remiantis šių tyrimų duomenimis, nuo 42 % iki 51 % pacientų pradinis *IGA* balas buvo 4 (sunkus atopinis dermatitas) ir nuo 54 % iki 79 %

pacientų pirmiau buvo gydyti sisteminio poveikio vaistiniaisi preparatais atopiniam dermatitui gydyti. Pradinis vidutinis *EASI* balas buvo nuo 29,6 iki 33,5, pradinio savaitinio vidutinio įverčio pagal niežulio vertinimo skaitinę skalę (angl. *Numerical Rating Scale, Itch NRS*) kitimo sritis – nuo 6,5 iki 7,1, pradinio vidutinio dermatologinės gyvenimo kokybės indekso (angl. *the Dermatology Life Quality Index, DLQI*) kitimo sritis – nuo 13,6 iki 14,9, o pradinio vidutinio balo pagal ligoninės nerimo ir depresijos skalę (angl. *the Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS*) kitimo sritis – nuo 10,9 iki 12,1.

Klinikinis atsakas

16 savaičių monoterapijos (BREEZE-AD1, -AD2) ir gydymo deriniais su LKS (BREEZE-AD7) tyrimai

Reikšmingai didesnė dalis pacientų, kuriems atsitiktiniu būdu buvo paskirtas gydymas 4 mg baricitinibo doze, 16-ąją savaitę pasiekė *IGA* 0 arba 1 atsaką (pagrindinė [pirminė] vertinamoji baigtis), *EASI75* arba *Itch NRS* pagerėjimą 4 ar daugiau balų, palyginti su placebo (žr. 6 lentelę). 1 paveiksle pavaizduota vidutinis procentinis *EASI* pokytis iki 16-osios savaitės, palyginti su pradiniu rodmeniu.

Reikšmingai didesnei daliai pacientų, kuriems atsitiktiniu būdu buvo paskirta vartoti 4 mg baricitinibo dozę, buvo pasiektas 4 ar daugiau balų *Itch NRS* pagerėjimas, palyginti su placebo (per pirmąją gydymo savaitę *BREEZE-AD1* ir *-AD2* tyrimų metu ir jau nuo antrosios *BREEZE-AD7* tyrimo savaitės; $p < 0,002$).

Gydomas poveikis pogrupiuose (pagal kūno masę, amžių, lytį, rasę, ligos sunkumą ir pirmesnę gydymą, įskaitant gydymą imunosupresantais) atitiko bendrosios tiriamosios populiacijos duomenis.

6 lentelė. Baricitinibo veiksmingumas 16-ąją savaitę (VADR^a)

Tyrimas	Monoterapija						Gydymas derinant su LKS		
	<i>BREEZE-AD1</i>			<i>BREEZE-AD2</i>			<i>BREEZE-AD7</i>		
Gydymo grupė	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO + LKS	BARI 2 mg + LKS	BARI 4 mg + LKS
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
<i>IGA</i> 0 ar 1, % dalis tiriamųjų, kuriems pasireiškė atsakas ^{b, c}	4,8	11,4**	16,8**	4,5	10,6* *	13,8**	14,7	23,9	30,6**
<i>EASI-75</i> , % dalis tiriamųjų, kuriems pasireiškė atsakas ^c	8,8	18,7**	24,8**	6,1	17,9* *	21,1**	22,9	43,1*	47,7**
<i>Itch NRS</i> (palengvėjimas ≥ 4 balų), % dalis tiriamųjų, kuriems pasireiškė atsakas ^{c, d}	7,2	12,0	21,5**	4,7	15,1* *	18,7**	20,2	38,1*	44,0**

BARI = baricitinibas. PBO = placebo.

* Statistiškai reikšmingas pokytis, palyginti su placebo, nekoregavus atsižvelgiant į daugialypiškumą.

** Statistiškai reikšmingas pokytis, palyginti su placebo, koregavus atsižvelgiant į daugialypiškumą.

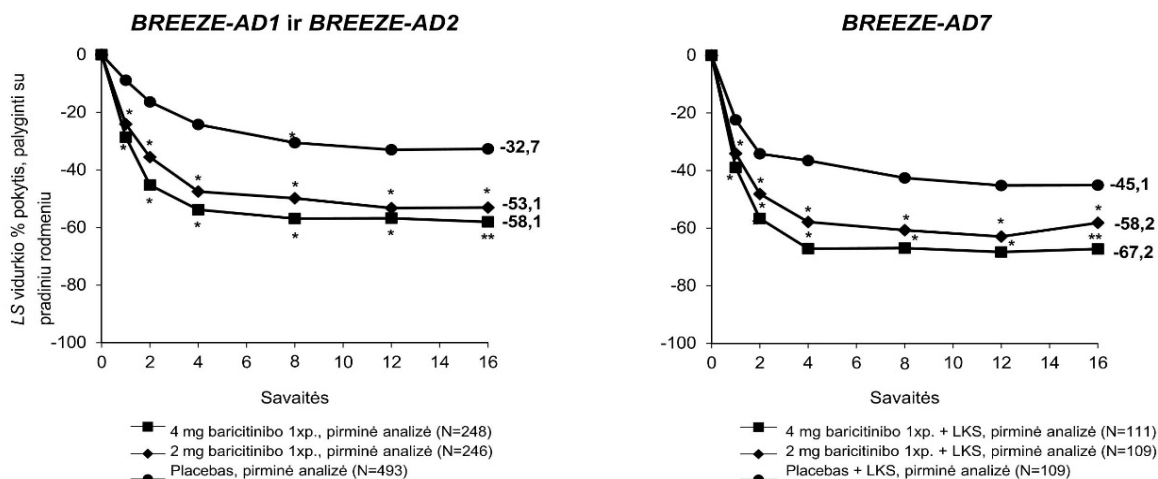
^a Visas analizuojamų duomenų rinkinys (VADR), apimantis visų atsitiktiniu būdu į grupes suskirstytų pacientų duomenis.

^b Tiriamieji, kuriems pasireiškė atsakas – tai pacientai, kurių *IGA* 0 ar 1 0 („švari oda” arba „beveik švari oda”) su 2 ir daugiau balų sumažėjimu 0-4 *IGA* skalėje.

^c Įtraukti tiriamųjų, kuriems atsakas nepasireiškė, duomenys: pacientai, kuriems prireikė gelbėjimosi gydymo arba kurių duomenų trūksta, buvo laikomi tiriamaisiais, kuriems nepasireiškė atsakas.

^d Duomenys pacientų, kurių duomenys tinkami vertinti, pogrupyje (pacientai, kurių *Itch NRS* pradant tyrimą yra 4 ar daugiau balų).

1 paveikslas. Vidutinis procentinis *EASI* pokytis, palyginti su pradiniu rodmeniu (VADR)^a



LS - mažiausi kvadratai (angl. *Least squares*)

* Statistiškai reikšmingas pokytis, palyginti su placebo, nekoregavus atsižvelgiant į daugialypiškumą.

** Statistiškai reikšmingas pokytis, palyginti su placebo, koregavus atsižvelgiant į daugialypiškumą.

^a Visas analizuojamų duomenų rinkinys (VADR), apimantis visų atsitiktiniu būdu į grupes suskirstytų pacientų duomenis. Laikyta, kad trūksta duomenų, jeigu duomenys buvo gauti po gelbėjimosi terapijos arba po to, kai buvo visam laikui nutrauktas tiriamojo vaistinio preparato vartojimas. *LS* vidurkiai buvo apskaičiuoti analizuojant mišraus modelio su kartotiniaisiais rodmenimis (angl. *the Mixed Model with Repeated Measures, MMRM*) duomenis.

Atsako palaikymas

Siekiant įvertinti atsako palaikymą, 1 373 tiriamieji, gydyti baricitinibu 16 savaičių *BREEZE-AD1* (N = 541), *BREEZE-AD2* (N = 540) ir *BREEZE-AD7* (N = 292) tyrimų metu, buvo tinkami įtraukti į ilgalaikio gydymo pratęsimo tyrimą *BREEZE-AD3*. Sukaupti duomenys apie pacientų gydymą 68 savaites *BREEZE-AD1* ir *BREEZE-AD2*, ir pacientų gydymą iki 32 savaičių *BREEZE-AD7*. Buvo stebėtas besitęsiantis atsakas pacientams, kurie bent šiek tiek reagavo į gydymą (*IGA* 0, 1 ar 2) pradėjus vartoti baricitinibą.

Gyvenimo kokybė / vertinamosios baigtys, apie kurias pranešė pacientai atopinio dermatito tyrimų metu

Remiantis abiejų monoterapijos tyrimų (*BREEZE-AD1* ir *BREEZE-AD2*) ir gydymo kartu su LKS tyrimo (*BREEZE-AD7*) duomenimis, 4 mg baricitinibo dozė reikšmingai pagerino vertinamąsias baigtis 16-ąją savaitę, apie kurias pranešė pacientai, įskaitant niežulį (*itch NRS*), miegą (*ADSS*), odos skausmą (*skin pain NRS*), gyvenimo kokybę (*DLQI*) bei nerimo ir depresijos simptomus (*HADS*), nekoreguotus atsižvelgiant į daugialypiškumą, palyginti su placebo (žr. 7 lentelę).

7 lentelė. Duomenys apie gyvenimo kokybę / vertinamąsias baigtis, apie kurias pranešė pacientai, skiriant monoterapiją baricitinibu ir baricitinibą derinant su LKS, 16-ąją savaitę (VADR)^a

Tyrimas	Monoterapija						Deriniai su LKS		
	<i>BREEZE-AD1</i>			<i>BREEZE-AD2</i>			<i>BREEZE-AD7</i>		
Gydymo grupė	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO + LKS	BARI 2 mg + LKS	BARI 4 mg + LKS
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
<i>ADSS</i> 2 punktas, pagerėjimas ≥ 2 balų, tiriamųjų, kuriems pasireiškė atsakas, % dalis ^{c,d}	12,8	11,4	32,7*	8,0	19,6	24,4*	30,6	61,5*	66,7*

Tyrimas	Monoterapija						Deriniai su LKS		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Odos skausmo NRS, vidurkis (SP) ^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)
DLQI pokytis, vidurkis (SP) ^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)
HADS pokytis, vidurkis (SP) ^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 = baricitinibas. PBO = placebo.

* Statistiškai reikšmingas pokytis, palyginti su placebo, nekoregavus atsižvelgiant į daugialypiškumą.

** Statistiškai reikšmingas pokytis, palyginti su placebo, koregavus atsižvelgiant į daugialypiškumą.

^a Visas analizuojamų duomenų rinkinys (VADR), apimantis visų atsitiktiniu būdu į grupes suskirstytų pacientų duomenis.

^b Nurodyti duomenys yra LS vidurkio pokytis, palyginti su pradiniu rodmeniu (standartinė paklaida, SP). Laikyta, kad trūksta duomenų, jeigu duomenys buvo gauti po gelbėjimosi terapijos arba po to, kai buvo visam laikui nutrauktas tiriamojo vaistinio preparato vartojimas. LS vidurkiai buvo apskaičiuoti analizuojant mišraus modelio su kartotiniaisiais rodmenimis (angl. *the Mixed Model with Repeated Measures, MMRM*) duomenis.

^c ADSS 2 punktas: vidutinis skaičius nakties prabudimų dėl niežėjimo.

^d Įtraukti tiriamųjų, kuriems atsakas nepasireiškė, duomenys: pacientai, kuriems prireikė kokio nors gelbėjimosi gydymo arba kurių duomenų trūksta, buvo laikomi tiriamaisiais, kuriems nepasireiškė atsakas. Parodyti pacientų, tinkamų vertinti, pogrupio duomenys (pacientai, kurių ADSS 2 punktas pradant tyrimą yra ≥ 2 balų).

Klinikinis atsakas pacientams, kurie buvo gydyti ciklosporinu arba gydymas ciklosporinu buvo kontraindikuotinas (BREEZE-AD4 tyrimas)

Į tyrimą buvo priimti iš viso 463 pacientai, kuriems arba nebuvo atsako į geriamąjį ciklosporiną (n = 173), arba netoleravo geriamojo ciklosporino (n = 75), arba buvo kontraindikacijų vartoti geriamąjį ciklosporiną (n = 126). Pagrindinės (pirmaeilės) ir kai kurių svarbiausių antraeilų vertinamųjų baigčių 16-ąją savaitę suvestinė pateikta 8 lentelėje.

8 lentelė. Gydymo baricitinibo deriniu su LKS^a veiksmingumas 16-ąją savaitę BREEZE-AD4 tyrimo metu (VADR)^b

Tyrimas	BREEZE-AD4		
	PBO ^a	BARI 2 mg ^a	BARI 4 mg ^a
N	93	185	92
EASI-75, % tiriamųjų, kuriems pasireiškė atsakas ^c	17,2	27,6	31,5**
IGA 0 ar 1, % tiriamųjų, kuriems pasireiškė atsakas ^{c,e}	9,7	15,1	21,7*
Itch NRS (pagerėjimas ≥ 4 balų), % tiriamųjų, kuriems pasireiškė atsakas ^{c,f}	8,2	22,9*	38,2**
DLQI vidurkio pokytis (SP) ^d	-4,95 (0,752)	-6,57 (0,494)	-7,95* (0,705)

BARI = baricitinibas. PBO = placebo.

* Statistiškai reikšmingas pokytis, palyginti su placebo, nekoregavus atsižvelgiant į daugialypiškumą.

** Statistiškai reikšmingas pokytis, palyginti su placebo, koregavus atsižvelgiant į daugialypiškumą.

^a Visi pacientai kartu buvo gydyti lokalaus poveikio kortikosteroidais ir pacientams buvo leidžiama vartoti lokalaus poveikio kalcineurino inhibitorių.

^b Visas analizuojamų duomenų rinkinys (VADR), apimantis visų atsitiktiniu būdu į grupes suskirstytų pacientų duomenis.

^c Įtraukti tiriamųjų, kuriems atsakas nepasireiškė, duomenys: pacientai, kuriems prireikė kokio nors gelbėjimosi gydymo arba kurių duomenų trūksta, buvo laikomi tiriamaisiais, kuriems nepasireiškė atsakas.

^d Laikyta, kad trūksta duomenų, jeigu duomenys buvo gauti po gelbėjimosi terapijos arba po to, kai buvo visam laikui nutrauktas tiriamojo vaistinio preparato vartojimas. *LS* vidurkiai buvo apskaičiuoti analizuojant mišraus modelio su kartotiniais rodmenimis (angl. *the Mixed Model with Repeated Measures, MMRM*) duomenis.

^e Tiriamieji, kuriems pasireiškė atsakas – tai pacientai, kurių *IGA* 0 ar 1 0 („švari oda” arba „beveik švari oda”) su 2 ar daugiau balų sumažėjimu 0-4 *IGA* skalėje.

^f Parodyti pacientų, tinkamų vertinti, pogrupio duomenys (pacientai, kurių *itch NRS* pradėdant tyrimą yra ≥ 4 balų).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Olumiant tyrimų su vienu ar daugiau vaikų, sergančių lėtiniu idiopatininiu artritu ar atopiniu dermatitu, populiacijos pogrupių duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Išgėrus baricitinibo, buvo stebėtas dozei proporcingas sisteminės ekspozicijos didėjimas gydomųjų dozių ribose. Baricitinibo farmakokinetika yra tiesinė laiko atžvilgiu.

Absorbcija

Išgertas baricitinibas greitai absorbuojamas iš virškinimo trakto, t_{max} mediana yra maždaug 1 valanda (kitimo sritis 0,5-3,0 val.), absoliutus biologinis prieinamumas yra maždaug 79 % ($CV = 3,94$ %). Maisto vartojimas sumažino ekspoziciją iki 14 %, C_{max} sumažėjo iki 18 %, o t_{max} pailgėjo 0,5 valandos. Vartojimas su maistu nebuvo susijęs su kliniškai reikšmingu poveikiu ekspozicijai.

Pasiskirstymas

Vidutinis pasiskirstymo tūris po pavartojimo infuzijos į veną būdu buvo 76 l, o tai rodo, kad baricitinibas plačiai pasiskirsto audiniuose. Maždaug 50 % baricitinibo prisijungia prie plazmos baltymų.

Biotransformacija

Baricitinibo metabolizmą veikia CYP3A4, nustatyta, kad metabolizuojama mažiau kaip 10 % dozės. Metabolitai plazmoje kiekybiškai neišmatuoti. Remiantis klinikinio farmakologinio tyrimo duomenimis, baricitinibas šalinamas iš organizmo daugiausiai nepakitusios veikliosios medžiagos pavidalu su šlapimu (69 %) ir išmatomis (15 %) ir buvo aptiktas tik mažas oksidacijos būdu susiformavusių 4 metabolitų kiekis (3 šlapime; 1 išmatose), o tai sudaro atitinkamai maždaug 5 % ir 1 % dozės. Remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis, baricitinibas yra CYP3A4, *OAT3*, *Pgp*, *BCRP* ir *MATE2-K* substratas bei gali būti kliniškai svarbus *OAT1* nešiklio inhibitorius (žr. 4.5 skyrių). Kliniškai reikšmingos baricitinibo koncentracijos neslopina *OAT1*, *OAT2*, *OAT3*, *OCT2*, *OATP1B1*, *OATP1B3*, *BCRP*, *MATE1* ir *MATE2-K* nešiklių.

Eliminacija

Eliminacija per inkstus filtracijos glomeruluose ir aktyvios sekrecijos, dalyvaujant *OAT3*, *Pgp*, *BCRP* ir *MATE2-K* nešikliams, būdu yra pagrindiniai baricitinibo klirenso mechanizmai. Remiantis klinikinio

farmakologinio tyrimo duomenimis, maždaug 75 % suvartotos dozės buvo eliminuojama su šlapimu ir maždaug 20 % dozės pasišalino iš organizmo su išmatomis.

Vidutinis tariamasis klirensas (CL/F) ir pusinis periodas pacientų, sergančių reumatoidiniu artritu organizme, buvo atitinkamai 9,42 l/val. ($CV = 34,3\%$) ir 12,5 val. ($CV = 27,4\%$). Nusistovėjus pusiausvyros apykaitai tiriamųjų, sergančių reumatoidiniu artritu, organizme, C_{max} ir AUC būna atitinkamai 1,4 ir 2,0 karto didesni, palyginti su sveikų savanorių rodmenimis.

Vidutinis tariamasis klirensas (CL/F) ir pusinis periodas pacientų, sergančių atopiniu dermatitu, organizme buvo atitinkamai 11,2 l/val. ($CV = 33,0\%$) ir 12,9 val. ($CV = 36,0\%$). C_{max} ir AUC nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai pacientų, sergančių atopiniu dermatitu, organizme sudaro 0,8 rodmenų, kurie nustatyti reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Nustatyta, kad inkstų funkcija reikšmingai paveikia baricitinibo ekspoziciją. Vidutinis AUC pacientų, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, organizme santykis su AUC pacientų, kurių inkstų funkcija yra normali, organizme yra atitinkamai 1,41 (90 % PI: 1,15-1,74) ir 2,22 (90 % PI: 1,81-2,73). Vidutinis C_{max} pacientų, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, organizme santykis su C_{max} pacientų, kurių inkstų funkcija yra normali, organizme yra atitinkamai 1,16 (90 % PI: 0,92-1,45) ir 1,46 (90 % PI: 1,17-1,83). Dozavimo rekomendacijas žr. 4.2 skyriuje.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Kliniškai reikšmingo poveikio baricitinibo farmakokinetikai pacientų, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, organizme nebuvo. Baricitinibo vartojimas pacientams, kuriems pasireiškia sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, netirtas.

Senyvi pacientai

Amžius (65 ir daugiau metų arba 75 ir daugiau metų) neturėjo įtakos baricitinibo ekspozicijai (C_{max} ir AUC).

Vaikų populiacija

Baricitinibo saugumas, veiksmingumas ir farmakokinetika vaikų populiacijos pacientams dar neištirti (žr. 4.2 skyrių).

Kiti vidiniai veiksniai

Kūno masė, lytis, rasė ir etninė kilmė neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos baricitinibo farmakokinetikai. Vidutinis vidinių veiksnių poveikis farmakokinetikos rodmenims (AUC ir C_{max}) dažniausiai buvo baricitinibo farmakokinetikos kintamumo skirtingų tiriamųjų organizme ribose. Todėl, atsižvelgiant į šiuos veiksnius, dozės keisti nereikia.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, genotoksiškumo ir galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Buvo pastebėtas pelių, žiurkių ir šunų limfocitų, eozinofilų ir bazofilų kiekio sumažėjimas bei imuninės sistemos limfoidinių organų ir audinių išsekimas. Šunims pasireiškė sąlyginai patogeninių mikroorganizmų sukeltos infekcinės ligos, susijusios su demodekoze (niežais), kai ekspozicijos buvo maždaug 7 kartus didesnės už ekspoziciją žmogui. Pelėms, žiurkėms ir šunims buvo stebėtas raudonųjų kraujo ląstelių rodmenų sumažėjimas, kai ekspozicijos buvo maždaug nuo 6 iki 36 kartų didesnės už ekspoziciją žmogui. Kai kuriems šunims buvo pastebėta krūtinkaulio augimo plokštelės

degeneracija, kuri mažu dažnumu pasireiškė ir kontrolinės grupės gyvūnams, bet buvo pastebėta sunkumo priklausomybė nuo dozės. Šiuo metu nežinoma, ar šis poveikis yra kliniškai reikšmingas.

Remiantis toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų su žiurkėmis ir triušiais duomenimis, baricitinibas mažino vaisiaus augimą ir masę bei sukėlė griaučių apsigimimus (kai ekspozicijos buvo atitinkamai maždaug 10 ir 39 kartais didesnės už ekspoziciją žmogui). Kai ekspozicijos buvo 2 kartus didesnės už ekspoziciją žmogui, atsižvelgiant į *AUC*, nepageidaujamo poveikio vaisiui nepastebėta.

Remiantis bendrais poveikio žiurkių patinų ar patelių vislumui tyrimo duomenimis, baricitinibas mažino bendrąjį poravimąsi (sumažėjo vislumas ir apvaisinimo indeksas). Žiurkių patelėms susiformavo mažiau geltonkūnių ir implantacijos vietų, padaugėjo persileidimų iki implantacijos ir (arba) pasireiškė nepageidaujamas poveikis embrionų išlikimui gimdoje. Kadangi poveikio žiurkių patinų spermatogenezei (įvertintai histopatologiniu tyrimu) arba spermai ar spermoms vertinamosioms baigtims nebuvo, bendrojo poravimosi sumažėjimą greičiausiai lėmė žiurkių patelėms sukelti pokyčiai.

Laktacijos laikotarpiu baricitinibo buvo aptikta žiurkių piene. Remiantis prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimų duomenimis, sumažėjo atsivestų jauniklių masė ir išgyvenimas po atsivedimo, kai ekspozicijos buvo atitinkamai 4 ir 21 kartais didesnės už ekspoziciją žmogui.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

- Mikrokristalinė celiuliozė
- Kroskarmeliozės natrio druska
- Magnio stearatas
- Manitolis

Plėvelė

- Raudonasis geležies oksidas (E172)
- Lecitinas (sojų) (E322)
- Makrogolis
- Polivinilo alkoholis
- Talkas
- Titano dioksidas (E171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Polivinilchlorido / polietileno / polichlorotrifluoroetileno – aliuminio lizdinės plokštelės kartono dėžutėse, kuriose yra 14, 28, 35, 56, 84 ar 98 plėvele dengtos tabletės.

Polivinilchlorido / aliuminio / orientuoto poliamido –aliuminio perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės kartono dėžutėse, kuriose yra 28 x 1 arba 84 x 1 plėvele dengtą tabletę.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Olumiant 2 mg plėvele dengtos tabletės

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 plėvele dengtos tabletės

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2017 m. vasario mėn. 13 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Lilly S.A.
Avda. de la Industria, 30
Alcobendas
28108 Madridas
ISPANIJA

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikdamas Olumiant į kiekvienos valstybės narės rinką, registruotojas turi su nacionaline kompetentinga institucija suderinti mokomosios medžiagos turinį ir formatą, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir visus kitus programos aspektus.

Pagrindiniai programos tikslai yra atkreipti vaistinių preparatų skiriančių gydytojų dėmesį į riziką, susijusią su vaistinio preparato vartojimu, ir pabrėžti specialias rizikos mažinimo priemones, kurių reikia imtis prieš gydymą ir gydymo Olumiant metu.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurios rinkoje bus parduodamas Olumiant, visiems sveikatos priežiūros specialistams, kurie, tikėtina, skirs Olumiant, būtų pateikta gydytojams skirta mokomoji medžiaga, kurios sudėtyje turi būti:

- preparato charakteristikų santrauka;
- pakuotės lapelis, įskaitant paciento išpėjimą kortelę;
- instrukcija sveikatos priežiūros specialistams, padedanti konsultuoti pacientą;
- papildomos paciento išpėjamosios kortelės.

Instrukcijoje sveikatos priežiūros specialistams turi būti išvardyti pagrindiniai elementai

- Informacija apie tai, kad Olumiant didina galimą infekcinių ligų riziką. Pacientams reikia nurodyti, kad nedelsdami kreiptųsi medicininės pagalbos, jeigu pasireikštų infekcinę ligą rodantys požymiai ar simptomai.
- Informacija apie tai, kad pasireiškus juosiančiajai pūslelinei arba bet kuriai kitai infekcinei ligai, kuri nereaguoja į įprastą gydymą, Olumiant vartojimas turi būti nutrauktas iki tol, kol reiškinys išnyks. Pacientų negalima skiepyti gyvomis susilpnintomis vakcinomis prieš pat gydymą arba gydymo Olumiant metu.
- Prieš pradėdami gydymą Olumiant, vaistinių preparatą skiriantys gydytojai turi atlikti pacientų patikrą dėl virusinio hepatito. Taip pat reikia paneigti aktyvią tuberkuliozę.
- Informacija apie tai, kad Olumiant vartojimas yra susijęs su hiperlipidemija; vaistinių preparatą skiriantys gydytojai turi stebėti pacientų lipidų rodmenis ir gydyti hiperlipidemiją, jeigu ji diagnozuojama.
- Informacija apie tai, kad buvo pranešta apie giliųjų venų trombozės (GVT) ir plaučių embolijos (PE) atvejus Olumiant vartojantiems pacientams. Pacientams, turintiems GVT ar PE rizikos veiksnių, Olumiant vartoti reikia atsargiai. Pacientams reikia paaiškinti, kad atsiradus GVT ar PE požymių ar simptomų, reikia nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos.
- Informacija apie tai, kad Olumiant negalima vartoti nėštumo metu, nes ikiklinikiniai duomenys parodė vaisiaus augimo sumažėjimą ir apsigimimus. Gydytojai turi patarti vaisingoms moterims naudoti kontracepciją gydymo metu ir dar vieną savaitę po gydymo pabaigos. Planuojant nėštumą, gydymą Olumiant reikia nutraukti.
- Paciento išpėjamosios kortelės paskirtis ir naudojimas.

Paciento išpėjamojoje kortelėje turi būti ši esminė informacija:

- Informacija apie tai, kad gydymas Olumiant gali didinti infekcinių ligų ir virusų aktyvumo atsinaujinimo riziką.
- Infekcinių ligų požymiai ir simptomai, įskaitant bendruosius simptomus ir specifinius tuberkuliozės ir juostinės pūslelinės (*herpes zoster*) požymius ir simptomus; o taip pat išpėjimas pacientams, kad nedelsdami kreiptųsi medicininės pagalbos, jeigu pasireikštų infekcinę ligą rodantys požymiai ar simptomai.
- Informacija apie tai, kad Olumiant negalima vartoti nėštumo metu ir kad moteris turi pasakyti savo gydytojui, jeigu pastotų (arba norėtų pastoti).
- Informacija apie tai, kad pacientui gydymo metu gali tekti matuoti cholesterolio koncentracijas.
- Informacija apie tai, kad Olumiant gali sukelti kojose kraujo krešulių formavimąsi, kurie gali nukeliauti į plaučius. Turi būti požymių ir simptomų aprašymas ir išpėjimas pacientams, kad atsiradus požymių ar simptomų, kurie gali rodyti kraujo krešulių susiformavimą, reikia nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos.
- Vaistinių preparatą skyrusio gydytojo kontaktiniai duomenys.
- Informacija apie tai, kad pacientas turi visada turėti su savimi paciento išpėjamąją kortelę ir ją parodyti kitiems jo gydyme dalyvaujantiems sveikatos priežiūros specialistams.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ SU 2 MG PLĖVELE DENGTO MIS TABLETĖMIS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Olumiant 2 mg plėvele dengtos tabletės
baricitinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 2 mg baricitinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
35 plėvele dengtos tabletės
56 plėvele dengtos tabletės
84 plėvele dengtos tabletės
98 plėvele dengtos tabletės
28 x 1 plėvele dengtos tabletės
84 x 1 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Turi būti įrašytas dviejų dimencijų brūkšninis kodas + www.olumiant.eu

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1170/001 (14 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/16/1170/002 (28 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/16/1170/003 (28 x 1 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/16/1170/004 (35 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/16/1170/005 (56 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/16/1170/006 (84 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/16/1170/007 (84 x 1 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/16/1170/008 (98 plėvele dengtos tabletės)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Olumiant 2 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

**NEPERFORUOTOS KALENDORINĖS LIZDINĖS PLOKŠTELĖS SU 2 MG PLĖVELE
DENGTO MIS TABLETĖMIS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Olumiant 2 mg tabletės
baricitinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Lilly

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

**PERFORUOTOS DALOMOSIOS LIZDINĖS PLOKŠTELĖS SU 2 MG PLĖVELE
DENGTO MIS TABLETĖMIS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Olumiant 2 mg tabletės
baricitinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Lilly

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ SU 4 MG PLĖVELE DENGTO MIS TABLETĖMIS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Olumiant 4 mg plėvele dengtos tabletės
baricitinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 4 mg baricitinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
35 plėvele dengtos tabletės
56 plėvele dengtos tabletės
84 plėvele dengtos tabletės
98 plėvele dengtos tabletės
28 x 1 plėvele dengtos tabletės
84 x 1 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Turi būti įrašytas dviejų dimencijų brūkšninis kodas + www.olumiant.eu

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1170/009 (14 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/16/1170/010 (28 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/16/1170/011 (28 x 1 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/16/1170/012 (35 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/16/1170/013 (56 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/16/1170/014 (84 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/16/1170/015 (84 x 1 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/16/1170/016 (98 plėvele dengtos tabletės)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Olumiant 4 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

**NEPERFORUOTOS KALENDORINĖS LIZDINĖS PLOKŠTELĖS SU 4 MG PLĖVELE
DENGTO MIS TABLETĖMIS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Olumiant 4 mg tabletės
baricitinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Lilly

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P.
A.
Te.
K.
Pn.
Š.
S.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

**PERFORUOTOS DALOMOSIOS LIZDINĖS PLOKŠTELĖS SU 4 MG PLĖVELE
DENGTO MIS TABLETĖMIS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Olumiant 4 mg tabletės
baricitinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Lilly

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Olumiant 2 mg plėvele dengtos tabletės

Olumiant 4 mg plėvele dengtos tabletės

baricitinibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Olumiant ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Olumiant
3. Kaip vartoti Olumiant
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Olumiant
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Olumiant ir kam jis vartojamas

Olumiant sudėtyje yra veikliosios medžiagos baricitinibo. Ši medžiaga priklauso grupei vaistų, vadinamų Jano (lot. *Janus*) kinazių inhibitoriais, padedančių mažinti uždegimą.

Reumatoidinis artritas

Olumiant vartojamas gydyti suaugusiesiems, kuriems diagnozuotas vidutinio sunkumo ar sunkus reumatoidinis artritas (sąnarių uždegiminė liga), jeigu pirmesnis gydymas veikė nepakankamai gerai arba buvo netoleruojamas. Olumiant galima vartoti vieną arba kartu su kitais vaistais, pavyzdžiui: metotreksatu.

Olumiant veikia organizme, mažindamas fermentų, vadinamų Jano kinazėmis, dalyvaujančių uždegimo procese, aktyvumą. Olumiant, mažindamas šių fermentų aktyvumą, padeda mažinti sąnarių skausmą, sustingimą ir patinimą, nuovargį bei padeda lėtinti kaulų ir sąnario kremzlių pažeidimo progresavimą. Toks poveikis gali padėti pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, užsiimti normalia kasdienine veikla ir taip pagerinti jų su sveikata susijusią gyvenimo kokybę.

Atopinis dermatitas

Olumiant vartojamas gydyti suaugusiųjų vidutinio sunkumo ar sunkų atopinį dermatitą, dar vadinamą atopine egzema. Olumiant galima vartoti kartu su kitais ant odos tepalais vaistais egzemai gydyti arba vieną.

Olumiant mažina fermentų, vadinamų Jano kinazėmis, dalyvaujančių uždegimo procese, aktyvumą. Olumiant, mažindamas šių fermentų aktyvumą, padeda pagerinti odos būklę ir mažinti niežulį. Be to, Olumiant padeda sumažinti miego sutrikimą (dėl niežulio) ir pagerinti gyvenimo kokybę. Be to, pastebėta, kad Olumiant mažina su atopiniu dermatitu susijusius odos skausmo, nerimo ir depresijos simptomus.

2. Kas žinotina prieš vartojant Olumiant

Olumiant vartoti negalima:

- jeigu yra alergija baricitinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu esate arba galvojate, kad galite būti nėščia.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš pradėdami vartoti Olumiant, jeigu:

- sergate infekcine liga arba dažnai sergate infekcinėmis ligomis. Pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškia tokie simptomai: karščiavimas, žaizdos, didesnis nei įprastai nuovargis ar dantų sutrikimai, nes tai gali būti infekcinės ligos požymiai. Olumiant gali mažinti organizmo gebėjimą kovoti su infekcinėmis ligomis ir gali sunkinti esamą infekciją arba didinti tikimybę užsikrėsti nauja infekcine liga;
- esate arba buvote užsikrėtę tuberkulioze. Jums gali tekti pasitikrinti dėl tuberkuliozės prieš pradėdant gydymą Olumiant. Pasakykite gydytojui, jeigu gydymo Olumiant metu pasireiškia nuolatinis kosulys, karščiavimas, naktinis prakaitavimas ir kūno masės mažėjimas, tai gali būti tuberkuliozės požymiai;
- sirgote *herpes* virusų sukelta infekcine liga (juosiančiąja pūsleline), nes vartojant Olumiant, liga gali atsinaujinti. Pasakykite gydytojui, jeigu gydymo Olumiant metu pasireiškia skausmingas pūslinis odos bėrimas, nes tai gali būti juostinės pūslelinės požymiai;
- sergate arba anksčiau sirgote hepatitu B arba C;
- planuojate skiepytis vakcina. Vartojant Olumiant, Jums negalima vartoti kai kurių (gyvų) vakcinų;
- sergate vėžiu, nes gydytojas turės nuspręsti, ar galite vartoti Olumiant;
- yra sutrikusi kepenų veikla;
- pirmiau buvo susiformavę kraujo krešulių Jūsų kojų venose (giliųjų venų trombozė) ar plaučiuose (plaučių embolija). Pasakykite savo gydytojui, jeigu pasireiškia skausmingas kojų patinimas, krūtinės skausmas arba dusulys, nes tai gali būti kraujo krešulių susiformavimo venose požymiai.
- Jums kada nors buvo diagnozuotas divertikulitas (tam tikros rūšies storosios žarnos uždegimas) arba skrandžio ar žarnyno opos (žr. 4 skyrių).

Jeigu pastebėtumėte toliau išvardytą sunkų šalutinį poveikį, turite nedelsdami pasakyti gydytojui:

- veržimas krūtinėje;
- švokštimas;
- stiprus galvos svaigimas arba apsvaigimas;
- lūpų, liežuvio arba gerklės patinimas;
- dilgėlinė (niežėjimas ar odos išbėrimas);
- stiprus pilvo skausmas, ypač jeigu kartu pasireiškia karščiavimas, pykinimas ir vėmimas.

Prieš pradėdant gydymą Olumiant ir gydymo metu, Jums teks atlikti kraujo tyrimus, kad būtų galima nustatyti, ar nėra sumažėję raudonųjų kraujo ląstelių (anemija) ar baltųjų kraujo ląstelių (neutropenija ar limfopenija) kiekiai, padidėjusi riebalų (cholesterolio) koncentracija kraujyje arba suaktyvėję kepenų fermentai, kad būtų galima įsitikinti, jog gydymas Olumiant nesukels problemų.

Vaikams ir paaugliams

Olumiant neskirtas vartoti vaikams ar jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, nes nėra informacijos apie vartojimą šios amžiaus grupės pacientams.

Kiti vaistai ir Olumiant

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui arba vaistininkui prieš vartojant Olumiant, jeigu vartojate:

- probenecidą (podagrai gydyti), nes šis vaistas gali didinti Olumiant koncentracijas kraujyje. Jeigu vartojate probenecidą, rekomenduojama Olumiant dozė yra 2 mg vieną kartą per parą;
- leidžiamuosius vaistus reumatui gydyti;
- leidžiamuosius vaistus, kurie slopina imuninę sistemą, įskaitant vadinamąją tikslinę biologinę terapiją (gydymą antikūnais);
- vaistus, kuriais kontroliuojamas organizmo imuninis atsakas, pavyzdžiui: azatiopriną, takrolimužą ar ciklosporiną;
- kitus vaistus, kurie priklauso Jano kinazių inhibitorių grupei, pavyzdžiui, ruksolitinibą;
- vaistus, dėl kurių gali padidėti divertikulito rizika, pvz., nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (paprastai jais gydomos skausmingos ir (arba) uždegiminės raumenų arba sąnarių ligos) ir (arba) opioidus (jais malšinamas stiprus skausmas), ir (arba) kortikosteroidus (paprastai jais gydomos uždegiminės ligos) (žr. 4 skyrių).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą, kad nepastotumėte gydymo Olumiant metu ir bent vieną savaitę po paskutiniosios Olumiant dozės. Jeigu pastojote, turite pasakyti gydytojui, nes Olumiant negalima vartoti nėštumo metu.

Olumiant negalima vartoti žindymo laikotarpiu, nes nežinoma, ar šio vaisto patenka į motinos pieną. Jūs ir Jūsų gydytojas turite nuspręsti, žindysite ar vartosite Olumiant. Ir žindyti, ir vartoti šį vaistą kartu negalima.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Olumiant neveikia gebėjimo vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Olumiant sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Olumiant

Gydymą pradėti gali gydytojas, turintis Jums pasireiškusios būklės diagnozavimo ir gydymo patirties. Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Reumatoidinis artritas

Rekomenduojama dozė yra 4 mg vieną kartą per parą. Gydytojas Jums gali skirti mažesnę 2 mg dozę kartą per parą, ypač jeigu esate vyresnis (-ė) kaip 75 metų arba jeigu Jums yra padidėjusi infekcinių ligų rizika. Jeigu vaistas veikia gerai, gydytojas gali nuspręsti, kad vaisto dozę galima sumažinti.

Jeigu yra nusilpusi Jūsų inkstų funkcija, rekomenduojama vartoti Olumiant 2 mg dozę vieną kartą per parą.

Atopinis dermatitas

Rekomenduojama dozė yra 4 mg vieną kartą per parą. Gydytojas Jums gali skirti mažesnę 2 mg dozę vieną kartą per parą, ypač jeigu esate vyresnis (-ė) kaip 75 metų arba jeigu Jums yra padidėjusi infekcinių ligų rizika. Jeigu vaistas veikia gerai, gydytojas gali nuspręsti, kad vaisto dozę galima sumažinti.

Jeigu yra nusilpusi Jūsų inkstų funkcija, rekomenduojama vartoti Olumiant 2 mg dozę vieną kartą per parą.

Olumiant reikia vartoti per burną. Tabletę visada reikia nuryti užgeriant vandeniu. Tabletes galima išgerti valgant arba be maisto. Kad būtų lengviau prisiminti išgerti Olumiant, paprasčiausiai išgerkite jas kiekvieną dieną tuo pačiu laiku.

Ką daryti pavartojus per didelę Olumiant dozę?

Jeigu išgėrėte daugiau Olumiant tablečių nei buvo paskirta, kreipkitės į savo gydytoją. Jums gali pasireikšti kai kuris 4 skyriuje aprašytas nepageidaujamas poveikis.

Pamiršus pavartoti Olumiant

- Jeigu praleidote dozę, išgerkite ją iš karto, kai tik prisiminsite.
- Jeigu užmiršote išgerti dozę visą dieną, užmirštąją dozę paprasčiausiai praleiskite, bet tik išgerkite kitą dozę reikiamu laiku kitą dieną.
- Negalima vartoti dvigubos dozės, norint kompensuoti praleistą tabletę.

Nustojus vartoti Olumiant

Nenutraukite Olumiant vartojimo tol, kol vartojimo nutraukti nenurodys gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Infekcinės ligos, pavyzdžiui, juostinė pūslelinė, gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių.

Nedelsdami pasakykite savo gydytojui arba kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu Jums pasireikštų išvardyti simptomai, kurie gali būti juostinės pūslelinės (*herpes zoster*) požymiai.

- Skausmingas pūslinis bėrimas ir karščiavimas (sergant atopiniu dermatitu, toks poveikis pasireiškia labai retai).

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių).

- Gerklės ir nosies infekcinės ligos.
- Didelės riebalų (cholesterolio) koncentracijos kraujyje, išmatuotos atliekant kraujo tyrimą.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių).

- Pūslelinė (*herpes simplex*).
- Infekcinė liga, dėl kurios pasireiškia šleikštulys ar viduriavimas (gastroenteritas).
- Šlapimo takų infekcinė liga.
- Plaučių uždegimas (sergant atopiniu dermatitu, toks poveikis pasireiškia nedažnai).
- Didelis kraujo plokštelių (trombocitų) kiekis (ląstelės, dalyvaujančios krešant kraujui), kurį parodo kraujo tyrimas (sergant atopiniu dermatitu, toks poveikis pasireiškia nedažnai).
- Galvos skausmas.
- Šleikštulys (pykinimas; sergant atopiniu dermatitu, toks poveikis pasireiškia nedažnai).
- Pilvo skausmas
- Didelis kepenų fermentų aktyvumas, kurį parodo kraujo tyrimas (sergant atopiniu dermatitu, toks poveikis pasireiškia nedažnai).
- Išbėrimas.
- Spuogai (sergant reumatoidiniu artritu, toks poveikis pasireiškia nedažnai).
- Fermento, vadinamo kreatinfosfokinaze, suaktyvėjimas, kurį parodo kraujo tyrimas (sergant reumatoidiniu artritu, toks poveikis pasireiškia nedažnai).

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių).

- Mažas baltųjų kraujo ląstelių (neutrofilų) kiekis, kurį parodo kraujo tyrimas.
- Didelės kraujo riebalų (trigliceridų) koncentracijos kraujyje, kurį parodo kraujo tyrimas.
- Kūno masės padidėjimas.
- Veido patinimas.
- Dilgėlinė.

- Kraujo krešuliai plaučių kraujagyslėse.
- Kraujo krešuliai kojų ar mažojo dubens venose – reiškiny, kuris vadinamas giliųjų venų tromboze (GVT)
- Divertikulitas (skausmingas žarnyno gleivinėje susiformavusių maišelių uždegimas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Olumiant

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Ant lizdinės plokštelės ar kartono dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Olumiant sudėtis

- **Veiklioji** medžiaga yra baricitinibas. Kiekvienoje tabletėje yra 2 arba 4 miligramai baricitinibo.
- **Pagalbinės** medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, magnio stearatas, manitolis, raudonasis geležies oksidas (E172), lecitinas (sojų) (E322), makrogolis, polivinilo alkoholis, talkas ir titano dioksidas (E171).

Olumiant išvaizda ir kiekis pakuotėje

Olumiant 2 mg plėvele dengtos tabletės yra šviesiai rožinės spalvos pailgos tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „Lilly“, o kitoje – „2“.

Olumiant 4 mg plėvele dengtos tabletės vidutinio ryškumo rožinės spalvos apvalios tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „Lilly“, o kitoje – „4“.

Kiekvienoje tablečių pusėje yra įdubimas, dėl kurio tabletes galima lengviau paimti rankomis.

Olumiant 2 mg ir 4 mg yra tiekiamos lizdinių plokštelių pakuotėse: po 14, 28, 35, 56, 84 ar 98 tabletes kalendorinėse lizdinėse plokštelėse arba 28 x 1 ir 84 x 1 tablečių perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ, Utrecht, Nyderlandai.

Gamintojas: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madridas, Ispanija.

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

Belgique/België/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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Turi būti įrašytas dviejų dimencijų brūkšninis kodas + www.olumiant.eu

Atplėškite ir nešiokitės su savimi šią pakuotės lapelio dalį.

<p>Informacija pacientui apie OLUMIANT (baricitinibas)</p> <p>Šiame dokumente yra svarbios informacijos, kurią turite žinote prieš pradėdami vartoti Olumiant ir gydymo metu.</p> <p>Nešiokitės šią informaciją su savimi ir parodykite ją kitiems sveikatos priežiūros specialistams, dalyvaujantiems Jūsų sveikatos priežiūroje ar gydyme.</p> <p>Jūsų vardas:</p> <p>_____</p> <p>Gydytojo vardas (kuris skyrė Olumiant):</p> <p>_____</p> <p>Gydytojo telefono numeris:</p> <p>_____</p>	<p><u>Nėštumas</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Jeigu esate arba galvojate, kad esate nėščia, Olumiant vartoti negalima.• Vartodama Olumiant (ir 1 savaitę po gydymo nutraukimo), naudokite veiksmingą kontracepciją.• Nedelsdama pasakykite gydytojui, jeigu pastojote (arba planuojate pastoti). <p><u>Infekcinės ligos</u></p> <p>Olumiant gali sunkinti esamą infekcinę ligą arba didinti riziką užsikrėsti nauja infekcija ar virusų reaktyvacijos riziką. Nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jeigu pasireikštų infekcinės ligos simptomai, pavyzdžiui:</p> <ul style="list-style-type: none">• karščiavimas, žaizdos, didesnis nei įprastai nuovargis arba odontologiniai susirgimai;• nepraeinantis kosulys, naktinis prakaitavimas, kūno masės mažėjimas. Tai gali būti tuberkuliozės (plaučių infekcinės ligos) simptomai;• skausmingas pūslinis odos bėrimas. Tai gali būti juostinės pūslelinės požymiai <p><u>Kraujo riebalai</u></p> <p>Vartojant Olumiant, gydytojas gali tikrinti riebalų, pavyzdžiui, cholesterolio koncentracijas Jūsų kraujyje.</p> <p><u>Kraujo krešuliai</u></p> <p>Olumiant gali sukelti būklę, kuriai esant, kojose formuojasi kraujo krešuliai, kurie gali nukeliauti į plaučius. Nedelsdami pasakykite gydytojui, pastebėję toliau išvardytus simptomus:</p> <ul style="list-style-type: none">• vienos kojos patinimas ar skausmas;• šiltesnė ir paraudusi viena koja;• netikėtas dusulys;• dažnas kvėpavimas;• krūtinės skausmas.
--	---

IV PRIEDAS

**MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų)
SĄLYGŲ KEITIMO PAGRINDAS**

Mokslinės išvados

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*), atsižvelgdamas į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) baricitinibo periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas.

Registruotojo buvo paprašyta išanalizuoti nepageidaujamų reiškinių (NR) ir pavojingų nepageidaujamų reiškinių (PNR), nustatytų baricitinibo klinikinių tyrimų metu, dažnį priklausomai nuo dozės (≤ 2 mg/parą ar ≥ 4 mg/parą) trumpesniuose (iki 16 savaičių) ir ilgesniuose (ilgesniuose kaip 16 savaičių) reumatoidinio artrito tyrimuose ir bendrai klinikiniuose įvairių indikacijų tyrimuose. Remiantis pateikta išplėstinė 2 mg dozės palyginimo su 4 mg doze analizės rinkiniu, atsižvelgiant į ekspoziciją pakoreguotas bet kurių kepenų reiškinių paplitimo naudojant standartizuotą *MedDRA* užklausą dažnis buvo didesnis 4 mg grupėje (5,1) nei 2 mg grupėje (3,1). Remiantis „*Friedman LS: Approach to the patient with abnormal liver biochemical and function tests. Uptodate.com* (2020 m. rugpjūčio mėn. 19 d.)“, ir atsižvelgiant į pateiktus duomenis, *PRAC* nusprendė, kad baricitinibo poveikis ALT ir AST aktyvumui kraujyje priklauso nuo dozės ir rekomenduoja atnaujinti PCS 4.4 skyrių įrašant „Kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas“ nurodant, kad šis poveikis priklauso nuo dozės, ir atitinkamai atnaujinti PCS 4.8 skyrių įrašant „Kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas“. *PRAC* padarė išvadą, kad atitinkamai reikia patikslinti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra baricitinibo, informacinius dokumentus.

CHMP pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

CHMP, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl baricitinibo, laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra baricitinibo, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.