

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

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 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

Baricitinibas 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. Baricitinibą galima skirti monoterapijai arba kartu su metotreksatu (turimus duomenis apie skirtingus derinius žr. 4.4, 4.5 ir 5.1 skyriuose).

Atopinis dermatitas

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

Židininis nuplikimas (lot. alopecia areata)

Baricitinibas skirtas gydyti suaugusiems pacientams, kuriems diagnozuotas sunkus židininis nuplikimas (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis būklių, kurioms gydyti skiriamas šis vaistinis preparatas, diagnozavimo ir gydymo patirties.

Dozavimas

Reumatooidinis artritas

Rekomenduojama baricitinibo 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 dozė 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 baricitinibo 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 dozė galima palaipsniui sumažinti, reikia apsvarstyti gydymo 2 mg doze vieną kartą per parą galimybę (žr. 5.1 skyrių).

Baricitinibą galima vartoti kartu su lokalaus poveikio kortikosteroidais arba be jų. Kartu su lokalaus poveikio kortikosteroidais vartojamo baricitinibo 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.

Židininis nuplikimas

Rekomenduojama dozė yra 4 mg baricitinibo vieną kartą per parą. 75 metų ir vyresniems pacientams, ir pacientams, kuriems anamnezėje yra buvę lėtinių ar pasikartojančių infekcinių ligų, galėtų būti skiriama 2 mg dozė vieną kartą per parą. Be to, gydymą 2 mg doze vieną kartą per parą taip pat galima svarstyti gydant pacientus, kuriems buvo pasiekta ilgalaikė ligos remisija vartojant 4 mg dozę vieną kartą per parą ir dozė gali būti mažinama (žr. 5.1 skyrių).

Kai pasiekiamas stabilus atsakas, gydymą rekomenduojama tęsti bent keletą mėnesių, kad būtų išvengta atkryčio. Reikia reguliariai individualiai vertinti gydymo naudos ir rizikos santykį.

Reikia apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą pacientams, kuriems po 36 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).

Vartojimas kartu su OAT3 inhibitoriais

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

Ypatingos populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimas

Rekomenduojama dozė yra 2 mg vieną kartą per parą pacientams, kurių kreatinino klirensas yra nuo 30 iki 60 ml/min. Baricitinibo 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. Baricitinibo nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi žmonės

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

Vaikų populiacija

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

Vartojimo metodas

Vartoti per burną

Baricitinibą 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 duomenimis, vartojant kartu su metotreksatu, infekcinės ligos pasireiškė dažniau, palyginti su monoterapija baricitinibu.

Reikia atidžiai įvertinti gydymo baricitinibu 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, jeigu pacientas nereaguoja į įprastą gydymą. Gydymo negalima atnaujinti tol, kol neišgydyta infekcinė liga.

Tuberkuliozė

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

Kraujo sutrikimai

Klinikinių tyrimų metu buvo pranešta apie mažesnę kaip 1×10^9 ląstelių/l absoliutųjį neutrofilų skaičių (ANS), mažesnę kaip $0,5 \times 10^9$ ląstelių/l absoliutųjį limfocitų skaičių (ALS) ir mažesnę kaip 8 g/dl hemoglobino koncentraciją.

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 nuraukti (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 reikia laikinai nutraukti iki tol, kol epizodas praeis.

Laikantis klinikinių gairių, prieš pradėdant gydymą baricitinibu, 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 paviršinių antigenų 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.

Skiepėjimas vakcinomis

Duomenų apie baricitinibą vartojančių pacientų atsaką į paskiepimą gyvomis vakcinomis nėra. Vartoti kartu su gyvomis, susilpnintomis vakcinomis gydymo metu arba prieš pat gydymą baricitinibu nerekomenduojama. Prieš pradėdant gydymą, 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 (žr. 4.8 skyrių). Skyrus gydymą statiniais, padidėjusi mažo tankio lipoproteinų (MTL) cholesterolio koncentracija sumažėjo iki prieš gydymo buvusios koncentracijos. Lipidų rodmenis reikia išmatuoti praėjus maždaug 12 savaičių nuo gydymo pradžios ir vėliau pacientus prižiūrėti pagal tarptautines klinikines hiperlipidemijos stebėsenos gaires.

Kepenų transaminazių suaktyvėjimas

Pacientams, gydytiems baricitinibu, buvo išmatuotas nuo dozės priklausomas alaninaminotransferazės (ALT) ir aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo kraujyje padidėjimas (žr. 4.8 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu buvo išmatuotas ALT ir AST suaktyvėjimas atitinkamai iki 5 ar daugiau ir 10 ar daugiau kartų viršutinę normos ribą (VNR) viršijančių rodmenų. Vartojant kartu su metotreksatu 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, gydymą 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 (žr. 4.8 skyrių). 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), baricitinibą vartoti reikia atsargiai. Jeigu atsiranda GVT ar PE klinikinių požymių, gydymą reikia nutraukti 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 klininkines gaires.	12 savaičių nuo gydymo pradžios ir vėliau pagal tarptautines hiperlipidemijos stebėsenos klininkines 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 imunomodulatoriais 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 ar židininiam nuplikimui gydyti netirtas ir taip gydyti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Padidėjęs jautrumas

Po vaistinio preparato registracijos gauta pranešimų apie padidėjusį jautrumą, susijusį su baricitinibo vartojimu. Jeigu pasireiškia kokia nors sunki alerginė arba anafilaksinė reakcija, gydymą reikia nedelsiant nutraukti.

Divertikulitas

Atliekant klinikinius tyrimus ir peržiūrėjus po vaistinio preparato pateikimo rinkai sukauptus duomenis, nustatyta divertikulito ir virškinimo trakto perforacijos atvejų (žr. 4.8 skyrių). Baricitinibą reikia atsargiai vartoti divertikulioze sergantiems pacientams, ypač tiems pacientams, kuriems ilgą laiką taikomas gydymas vaistiniais preparatais, susijusiais su padidėjusia divertikulito rizika: nesteroidiniais vaistiniais preparatais nuo uždegimo, kortikosteroidais ir opioidais. Pirmą kartą pasireiškus požymiams ir simptomams pilvo srityje, pacientų būklę reikia 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, klinikinių tyrimų duomenų yra nedaug ir suminio imunosupresinio poveikio rizikos paneigti negalima. Derinių su ciklosporinu ar kitais stipraus poveikio imunosupresantais vartojimas atopiniam dermatitui ar židininiam nuplikimui 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. *OAT3* 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.

Citochromo 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 vartojamas didesnėmis dozėmis baricitinibas gali sukelti nepageidaujamą poveikį vaisiaus kaulų vystymuisi *in utero*.

Baricitinibo negalima vartoti nėštumo metu (žr. 4.3 skyrių). Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir vėliau bent 1 savaitę po gydymo. Jeigu pacientė pastoja vartodama baricitinibą, 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. Baricitinibo negalima vartoti žindymo metu. Atsisąžvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo.

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

Baricitinibas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias vartojant baricitinibą buvo pranešta dažniausiai, buvo: MTL cholesterolio koncentracijos padidėjimas (26,0 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcinės ligos (16,9 %), galvos skausmas (5,2 %), paprastoji pūslelinė (*herpes simplex*) (3,2 %) ir šlapimo organų infekcinės ligos (2,9 %). Sunki pneumonija ir sunki juostinė pūslelinė (*herpes zoster*) reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams pasireiškė nedažnai.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

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 klinikinių tyrimų ir (arba) stebėjimo po vaistinio preparato patekimo į rinkas duomenimis, gautais gydant pagal reumatoidinio artrito, atopinio dermatito ar židininio nuplikimo indikacijas. Tais atvejais, kai buvo pastebėti žymūs dažnio skirtumai vartojant pagal skirtingas indikacijas, nepageidaujamos reakcijos nurodytos išnašose po lentele.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

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 , folikulitas ^e .	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Trombocitozė (daugiau kaip 600×10^9 ląstelių/l) ^{a,d} .	Neutropenija (mažiau kaip 1×10^9 ląstelių/l) ^a .
Imuninės sistemos sutrikimai			Veido patinimas, dilgėlinė.
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hipercholesterolemija ^a .		Hipertrigliceridemija ^a .
Nervų sistemos sutrikimai		Galvos skausmas.	
Kraujagyslių sutrikimai			Giliųjų venų trombozė ^b .

Organų sistemų klasės	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			Plaučių embolija ^f .
Virškinimo trakto sutrikimai		Pykinimas ^d , pilvo skausmas ^d .	Divertikulitas
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,e} .
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Išbėrimas, Spuogai (<i>acne</i>) ^c .	
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*) ir giliųjų venų trombozės dažniai apskaičiuoti, remiantis reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų duomenimis.

^c Remiantis reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų duomenimis, spuogai (*acne*) ir kreatinfosfokinazės suaktyvėjimas, daugiau kaip 5 kartais viršijantis VNR, pasireiškė nedažnai.

^d Remiantis atopinio dermatito klinikinių tyrimų duomenimis, pykinimas ir ALT aktyvumas, 3 ir daugiau kartų viršijantis VNR, pasireiškė nedažnai. Remiantis židininio nuplikimo klinikinių tyrimų duomenimis, pilvo skausmas pasireiškė nedažnai. Remiantis atopinio dermatito ir židininio nuplikimo klinikinių tyrimų duomenimis, pneumonija ir trombocitozė, didesnė kaip 600×10^9 ląstelių/l, pasireiškė nedažnai.

^e Remiantis židininio nuplikimo klinikinių tyrimų duomenimis, AST aktyvumas, 3 ir daugiau kartų viršijantis VNR, pasireiškė dažnai.

^f Plaučių embolijos dažnis buvo apskaičiuotas, remiantis reumatoidinio artrito ir atopinio dermatito klinikinių tyrimų duomenimis.

^g Folikulitas buvo pastebėtas židininio nuplikimo klinikinių tyrimų metu. Dažniausiai jis buvo lokalizuotas plaukuotos galvos odos srityje, susijusioje su plaukų ataugimu.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Virškinimo trakto sutrikimai

Remiantis anksčiau negydytų pacientų 52 savaitių gydymo laikotarpio reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų metu duomenimis, pykinimo dažnis buvo didesnis vartojant metotreksatą kartu su baricitinibu (9,3 %), palyginti su gydymu vienu metotreksatu (6,2 %) arba vienu baricitinibu (4,4 %). Remiantis visais reumatoidinio artrito, atopinio dermatito ir židininio nuplikimo klinikinių tyrimų duomenimis, pykinimas pasireiškė dažniausiai per pirmąsias 2 gydymo savaites.

Pilvo skausmo atvejai dažniausiai buvo lengvi, praeinantys, nesusiję su infekcinėmis ligomis ar uždegiminiais virškinimo trakto sutrikimais, dėl jų gydymo pertraukti neteko.

Infekcinės ligos

Remiantis sujungtais reumatoidinio artrito, atopinio dermatito ir židininio nuplikimo klinikinių tyrimų duomenimis, dauguma infekcinių ligų buvo lengvos ar vidutinio sunkumo. Tyrimuose, kurių metu buvo vartotos abi dozės, infekcija 4 mg ar 2 mg dozių ir placebo grupėse buvo diagnozuota atitinkamai 31,0 %, 25,7 % ir 26,7 % pacientų. Remiantis reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų duomenimis, gydant kartu su metotreksatu, palyginti su monoterapija baricitinibu, infekcijos buvo dažnesnės. *Herpes zoster* reumatoidinio artrito klinikiniuose tyrimuose pasireiškė dažnai, atopinio dermatito klinikiniuose tyrimuose – labai retai, o židininio nuplikimo klinikiniuose tyrimuose –

nedažnai. Remiantis atopinio dermatito klinikinių tyrimų duomenimis, vartojant baricitinibą, palyginti su placebo vartojimu, buvo mažiau odos infekcinių ligų, kurias reikėjo gydyti antibiotikais.

Sunkių infekcinių ligų dažnis vartojant baricitinibą buvo panašus kaip ir vartojant placebo. Sunkių infekcijų dažnis ilgalaikės ekspozicijos atveju išliko stabilus. Vykdamas klinikinių tyrimų programą, bendras naujų sunkių infekcinių ligų atvejų dažnumas (sergamumas), apskaičiuotas atvejais per 100 paciento metų, reumatoidinio artrito klinikiniuose tyrimuose buvo 3,2, atopinio dermatito klinikiniuose tyrimuose – 2,1 ir židininio nuplikimo klinikiniuose tyrimuose – 0,8. Sunki pneumonija ir sunki juostinė pūslelinė reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams pasireiškė nedažnai.

Kepenų transaminazių suaktyvėjimas

Nuo dozės priklausomas ALT ir AST aktyvumo kraujyje padidėjimas buvo stebėtas pratęsus tyrimą po 16 savaičių. Bėgant laikui, vidutinis ALT ir AST aktyvumo padidėjimas nekito. Dauguma kepenų transaminazių suaktyvėjimo, 3 ar daugiau kartų viršijančio VNR, atvejų nesukėlė simptomų ir buvo praeinantys.

Remiantis reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų duomenimis, baricitinibą vartojant kartu su hepatotoksišką poveikį galinčiais sukelti vaistiniais preparatais, pavyzdžiui, metotreksatu, toks aktyvumo padidėjimas buvo dar didesnis.

Lipidų koncentracijų padidėjimas

Remiantis sujungtais reumatoidinio artrito, atopinio dermatito ir židininio nuplikimo klinikinių tyrimų duomenimis, gydymas baricitinibu buvo susijęs su nuo dozės priklausomu lipidų rodmenų, įskaitant bendrojo cholesterolio, MTL cholesterolio ir didelio tankio lipoproteino (DTL) cholesterolio koncentracijų, padidėjimu. MTL ir DTL santykis nepakito. Rodmenų padidėjimas buvo pastebėtas 12-ąją savaitę ir vėliau rodmenys išliko pastoviai didesni už pradinius, įskaitant ilgalaikį reumatoidinio artrito tyrimo pratęsimą. Atopiniu dermatitu ar židininio nuplikimu sergančių pacientų vidutinės bendrojo ir MTL cholesterolio koncentracijos per 52 savaičių laikotarpį didėjo. Remiantis reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų duomenimis, gydymas baricitinibu buvo susijęs su nuo dozės priklausomu trigliceridų koncentracijos padidėjimu. Atopinio dermatito ir židininio nuplikimo klinikiniuose tyrimuose trigliceridų koncentracijos nepadidėjo.

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

Kreatinfosfokinazė (KFK)

Gydymas baricitinibu buvo susijęs su nuo dozės priklausomu KFK aktyvumo padidėjimu. Vidutinis KFK aktyvumas padidėjo 4-ąją savaitę ir išliko didesnis už pradinį rodmenį. Gydant pagal visas indikacijas, dauguma KFK aktyvumo padidėjimo, daugiau kaip 5 kartus viršijančio VNR, atvejų buvo laikini ir dėl to gydymo nutraukti neprireikė.

Klinikinių tyrimų metu nebuvo patvirtintų rbdmiolizės atvejų.

Neutropenija

Neutrofilų vidutinio skaičiaus sumažėjimas buvo pastebėtas 4-ąją savaitę ir nekito bėgant laikui, išlikdamas mažesniu už pradinį rodmenį. Aiškaus ryšio tarp neutropenijos 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.

Trombocitozė

Buvo stebėtas nuo dozės priklausomas vidutinio trombocitų skaičiaus padidėjimas, kuris, bėgant laikui, nekito, išlikdamas didesniu už pradinį rodmenį.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi

pranešti apie bet kokias įtariamąs nepageidaujamas 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. Specifinio toksinio poveikio nenustatyta. Vienkartinės 40 mg dozės farmakokinetikos sveikų savanorių organizme tyrimo duomenys rodo, kad galima tikėtis, jog daugiau kaip 90 % suvartotos dozės buvo 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: imunosupresantai, selektyvūs imunosupresantai, ATC kodas: 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 fosforilinimo slopinimas

Baricitinibo vartojimas sukėlė nuo dozės priklausomą IL-6 sužadinto *STAT3* fosforilinimo 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 pradžios ir pastoviai buvo mažesnės už pradines per ne trumpesnę kaip 104 savaičių laikotarpį. Daugumai pacientų pasireiškę imunoglobulinų pokyčiai buvo normalių koncentracijų ribose.

Limfocitai

Vidutinis absoliutus limfocitų kiekis padidėjo 1-ąją savaitę nuo gydymo pradžios ir sumažėjo iki pradinio kiekio 24-ąją savaitę, o tada nekito ne trumpesnę 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 pradžios ir išsilaikė visą dozavimo laikotarpį.

Kreatininas

Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, baricitinibas sužadino vidutinį kreatinino koncentracijos padidėjimą (3,8 µmol/l) praėjus dviem savaitėms nuo gydymo pradžios. Toks poveikis galėjo pasireikšti dėl baricitinibo sukulto 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 nepageidaujamomis reakcijomis. Remiantis židininio nuplikimo tyrimų duomenimis, vidutinė kreatinino koncentracija serume iki 52 savaitės toliau didėjo. Remiantis atopinio dermatito ir židininio nuplikimo tyrimų duomenimis, baricitinibas buvo susijęs su cistatino C (taip pat vartojamas glomerulų filtracijos greičiui nustatyti) koncentracijos sumažėjimu 4-ąją savaitę, bet vėliau daugiau nemažėjo.

Odos modelių tyrimai in vitro

Žmogaus odos modelį *in vitro* veikiant prouždegiminiais citokinais (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 patogenezėi 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 stabilgės vakcinomis. Dauguma šių pacientų (n = 94) kartu vartojo metotreksatą. Visoje populiacijoje paskiepijimas pneumokokine vakcina sukėlė patenkinamą IgG imuninį atsaką 68 % (95 % PI: 58,4 %, 76,2 %) tiriamųjų. 43,1 % (95 % PI: 34 %, 52,8 %) pacientų buvo pasiektas patenkinamas IgG imuninis atsakas į stabilgės vakciną.

Klinikinis veiksmingumas

Reumatoidinis artritas

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

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">• 4 mg baricitinibo 1 x d.• 4 mg baricitinibo 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">• 4 mg baricitinibo 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.

Tyrimo pavadinimas (trukmė)	Populiacija (skaičius)	Gydymo grupės	Svarbiausiųjų vertinamųjų baigčių ir įverčių santrauka
<i>RA-BUILD</i> (24 savaitės)	NA į įprastą LMVPR ³ (684)	<ul style="list-style-type: none"> • 4 mg baricitinibo 1 x d. • 2 mg baricitinibo 1 x d. • Placebas <p>Pagrindinis gydymas įprastu LMVPR⁵, jeigu pradėtą 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"> • 4 mg baricitinibo 1 x d. • 2 mg baricitinibo 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, leflunomidas ir sulfasalazinas.

Klinikinis atsakas

Remiantis visų tyrimų duomenimis, 4 mg baricitinibo doze vieną kartą per parą gydytiems pacientams pasireiškė statistiškai didesnis *ACR20*, *ACR50* ir *ACR70* atsakas 12-ąją savaitę, palyginti su placebo, *MTX* ar adalimumabu (4 lentelė). 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 4 mg baricitinibo 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, *MTX* arba adalimumabu.

Reikšmingų veiksmingumo ar saugumo skirtumų pogrupiuose, apibūdintuose pagal kartu su baricitinibu vartojamų LMVPR tipą, nepastebėta.

Remisija ir mažas ligos aktyvumas

Statistiškai reikšmingai didesnei daliai 4 mg baricitinibo gydytų pacientų, palyginti su vartojusiais placebo ar *MTX*, 12-ąją ir 24-ąją savaitėmis buvo pasiekta remisija (*SDAI* 3,3 ar mažesnis, *CDAI* 2,8 ar mažesnis) arba buvo mažas ligos aktyvumas ar remisija (*DAS28-ESR* arba *DAS28-hsCRP* - 3,2 ar mažesni, *DAS28-ESR* arba *DAS28-hsCRP* – mažesni kaip 2,6) (4 lentelė).

Didesnis remisijos dažnis, palyginti su placebo, buvo anksčiausiai pastebėtas 4-ąją savaitę. 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	4 mg BARI	4 mg BARI + MTX	PBO	4 mg BARI	40 mg ADA 1x kas 2 sav.	PBO	2 mg BARI	4 mg BARI	PBO	2 mg BARI	4 mg BARI
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-hsCR ≤ P 3,2:												
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 %						
SDAI ≤ 3,3 :												
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 :												
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):												
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; BARI = baricitinibas; MTX = metotreksatas; 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

Baricitinibo 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 4 mg baricitinibo, 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 4 mg baricitinibo, 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	4 mg BARI	4 mg BARI + MTX	PBO ^a	4 mg BARI	40 mg ADA 1x kas 2 sav.	PBO	2 mg BARI	4 mg BARI
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***			
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; BARI = baricitinibas; MTX = metotreksatas; 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 4 mg baricitinibu, jį vartojant vieną arba kartu su LMVPR, reikšmingai pagerino fizinę funkciją (*HAQ-DI*) ir sumažino skausmą (0-100 vizualinių analogų skalė), palyginti su visais palyginamaisiais vaistiniais preparatais (placebu, *MTX*, adalimumabu). Pagerėjimas 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 4 mg baricitinibo reikšmingai sumažino ir palengvino rytinį sąnarių sustingimą, palyginti su placebo ar adalimumabu, remiantis kasdieniniais įrašais pacientų elektroniniuose dienoraščiuose.

Remiantis visų tyrimų duomenimis, baricitinibu 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.

4 mg, palyginti su 2 mg baricitinibo

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 4 mg baricitinibo, palyginti su placebo, bet ne vartojant 2 mg baricitinibo, 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 4 mg baricitinibo 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. Bėgant laikui, 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

Baricitinibo monoterapijos ar vartojimo derinant 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 vaistiniaisiais 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), 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 vaistiniaisiais 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 (6 lentelė). 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; $p < 0,002$).

Gydomasis 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		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
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
IGA 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**
EASI-75, % dalis tiriamųjų, kuriems pasireiškė atsakas ^c	8,8	18,7**	24,8**	6,1	17,9* *	21,1**	22,9	43,1*	47,7**
Itch NRS (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.

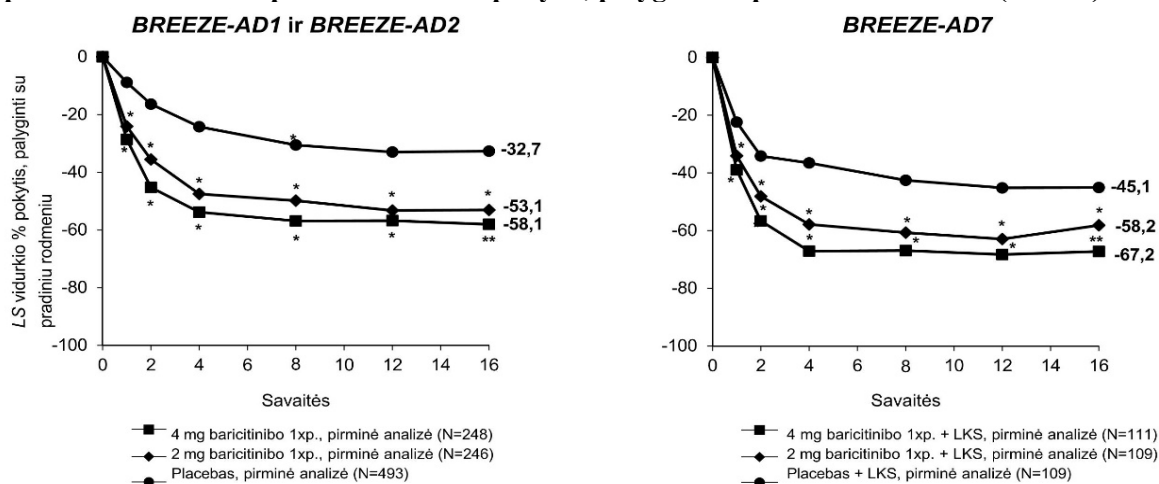
^a Visas analizuojamų duomenų rinkinys (VADR), apimantis visų atsitiktiniu būdu į grupes suskirstytų pacientų duomenis.

^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 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*. Sukaupiti 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 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 prirėkė 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 pradedant 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 antraeilių 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 vaistinio preparato vartojimas. *LS* vidurkiai buvo apskaičiuoti analizuojant mišraus modelio su kartotiniaisiais 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* pradedant tyrimą yra ≥ 4 balų).

Židininis nuplikimas

Vieną kartą per parą vartojamos baricitinibo dozės idealusis veiksmingumas ir saugumas buvo tirti vieno adaptyviojo 2/3 fazės tyrimo (*BRAVE-AA1*) ir vieno 3 fazės tyrimo (*BRAVE-AA2*) metu. *BRAVE-AA1* tyrimo 3 fazės dalis ir 3 fazės *BRAVE-AA2* tyrimas buvo atsitiktinių imčių, dvigubai koduoti, placebo kontroliuojamieji, 36 savaitių trukmės tyrimai su iki 200 savaitių trukusia tyrimo pratęsimo faze. Remiantis abiejų 3 fazės tyrimų duomenimis, pacientai atsitiktinės atrankos būdu 2:2:3 santykiu buvo suskirstyti į placebo vartojimo arba gydymo 2 mg ar 4 mg baricitinibo dozėmis grupes. Pacientai, kurie galėjo dalyvauti tyrime, buvo suaugę, nuo 18 iki 60 metų vyriškos lyties pacientai ir suaugusios, nuo 18 iki 70 metų moteriškos lyties pacientės, su dabartiniu ilgesniu nei 6 mėnesių sunkaus židininio nuplikimo epizodu (50 ar daugiau procentų plaukuotos galvos odos plotą apimantis nuplikimas). Pacientai, kurių dabartinis epizodas trunka ilgiau kaip 8 metus, buvo netinkami tyrimui, nebent per paskutiniuosius 8 metus pažeistose plaukuotos galvos odos vietose buvo stebėti plaukų ataugimo epizodai. Vienintelis leistinas kartu skiriamas gydymas židininiam nuplikimui gydyti buvo: finasteridas (arba kitas 5 alfa reduktazės inhibitorius), per burną arba lokaliai vartojamas minoksidilas ir bimatoprostas oftalmologinis tirpalas blakstienoms, jeigu prieš pradedant tyrimą, buvo vartota pastovi dozė.

Abiejų tyrimų svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo tiriamųjų, 36-ąją savaitę pasiekusių 20 ir mažesni (plaukai dengia 80 ar daugiau procentų plaukuotos galvos odos ploto) *SALT* (angl. *the Severity of Alopecia Tool* – nuplikimo sunkumo vertinimo priemonė) balų, dalis. Be to, abiejų tyrimų metu buvo įvertintas antakių ir blakstienų plaukelių nuslinkimas, remiantis gydytojų pateiktu vertinimu 4 balų skalėje (baigčių, apie kurias pranešė gydytojas, matavimo priemonė antakių plaukelių nuslinkimui įvertinti [angl. *the ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss™*] ir baigčių, apie kurias pranešė gydytojas, matavimo priemonė blakstienų plaukelių nuslinkimui įvertinti [angl. *the ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss™*]).

Pradinės savybės

Į *BRAVE-AA1* tyrimo 3 fazės dalį ir *BRAVE-AA2* 3 fazės tyrimą buvo įtraukti 1 200 suaugę pacientai. Remiantis visų gydymo grupių duomenimis, vidutinis amžius buvo 37,5 metų, 61 % pacientų buvo moteriškos lyties. Židininio nuplikimo vidutinė trukmė nuo atsiradimo ir dabartinio plaukų slinkimo epizodo vidutinė trukmė buvo atitinkamai 12,2 ir 3,9 metų. Visų tyrimų duomenimis, *SALT* balo mediana buvo 96 (tai prilygsta plaukų nuslinkimui nuo 96 % galvos plaukuotos dalies odos) ir buvo pranešta, kad maždaug 44 % pacientų pasireiškė bendras nuplikimas (lot. *alopecia universalis*). Remiantis visų tyrimų duomenimis, pradedant tyrimą, 69 % pacientų turėjo reikšmingą arba visišką antakių plaukelių nuslinkimą ir 58 % pacientų – reikšmingą arba visišką blakstienų plaukelių nuslinkimą, atsižvelgiant į 2 ar 3 balų antakių ir blakstienų plaukelių nuslinkimą, išmatuotus naudojant baigčių, apie kurias pranešė gydytojas, matavimo priemones. Maždaug 90 % pacientų kuriuo nors metu prieš įtraukiant į tyrimą buvo gydyti bent vienu židininio nuplikimo gydymo būdu ir 50 % buvo vartoję bent vieną sisteminio poveikio imunosupresantą. Buvo pranešta, kad leistinus kartu skirti vaistinius preparatus židininiam nuplikimui gydyti tyrimo metu vartojo tik 4,3 % tiriamųjų.

Klinikinis atsakas

Remiantis abiejų tyrimų duomenimis, 36-ąją savaitę reikšmingai didesnė dalis pacientų, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirta vartoti 4 mg baricitinibo dozę vieną kartą per parą, pasiekė 20 ir didesnę *SALT* balą, palyginti su vartojusiais placebo, pradedant jau nuo 8-osios savaitės *BRAVE-AA1* tyrimo metu ir nuo 12-osios savaitės *BRAVE-AA2* tyrimo metu. Atsižvelgiant į daugumą antrinių vertinamųjų baigčių, buvo stebėtas pastovus idealusis veiksmingumas (9 lentelė). Pacientų, kurie iki 36-osios savaitės pasiekė 20 ir didesnę *SALT*, dalis pavaizduota 2 paveiksle.

Gydomasis poveikis pogrupiuose (pagal lytį, amžių, kūno masę, aGFG, rasę, geografinį regioną, ligos sunkumą, dabartinio židininio nuplikimo epizodo trukmę) atitiko bendrosios tyrimo populiacijos duomenis 36-ąją savaitę.

9 lentelė. Baricitinibo idealusis veiksmingumas per 36 savaitių laikotarpį, remiantis sujungtais tyrimų duomenis (sujungta 36-osios savaitės idealiojo veiksmingumo populiacija ^a)

	<i>BRAVE-AA1</i> (2/3 fazės tyrimo 3 fazės dalis) ir <i>BRAVE-AA2</i> (3 fazės tyrimas) sujungti duomenys *		
	Placebas N = 345	2 mg baricitinibo N = 340	4 mg baricitinibo N = 515
<i>SALT</i> ≤ 20 36-ąją savaitę	4,1 %	19,7 %**	34,0 %**
<i>SALT</i> ≤ 20 24-ąją savaitę	3,2 %	11,2 %	27,4 %**
0 ar 1 balo antakių plaukelių nuslinkimas, išmatuotas 36-ąją savaitę, naudojant baigčių, apie kurias pranešė gydytojas, matavimo priemonę, ir pagerėjimas ≥ 2 balų, palyginti su pradiniu rodmeniu ^b	3,8 %	15,8 %	33,0 %**
0 ar 1 balo blakstienų plaukelių nuslinkimas, išmatuotas 36-ąją savaitę, naudojant baigčių, apie kurias pranešė gydytojas, matavimo priemonę, ir pagerėjimas ≥ 2 balų, palyginti su pradiniu rodmeniu ^b	4,3 %	12,0 %	33,9 %**
Emocijų domeno pokytis pagal židininiam nuplikimui pritaikytą <i>Skindex-16</i> klausimyną, vidurkis (SP) ^c	-11,33 (1,768)	-19,89 (1,788)	-23,81 (1,488)
Funkcionavimo domeno pokytis pagal židininiam nuplikimui pritaikytą <i>Skindex-16</i> klausimyną, vidurkis (SP) ^c	-9,26 (1,605)	-13,68 (1,623)	-16,93 (1,349)

SP = standartinė paklaida.

^a Sujungta 36-osios savaitės idealiojo veiksmingumo populiacija: visi pacientai, kurie buvo įtraukti dalyvauti *BRAVE-AA1* tyrimo 3 fazės dalyje ir *BRAVE-AA2* tyrime.

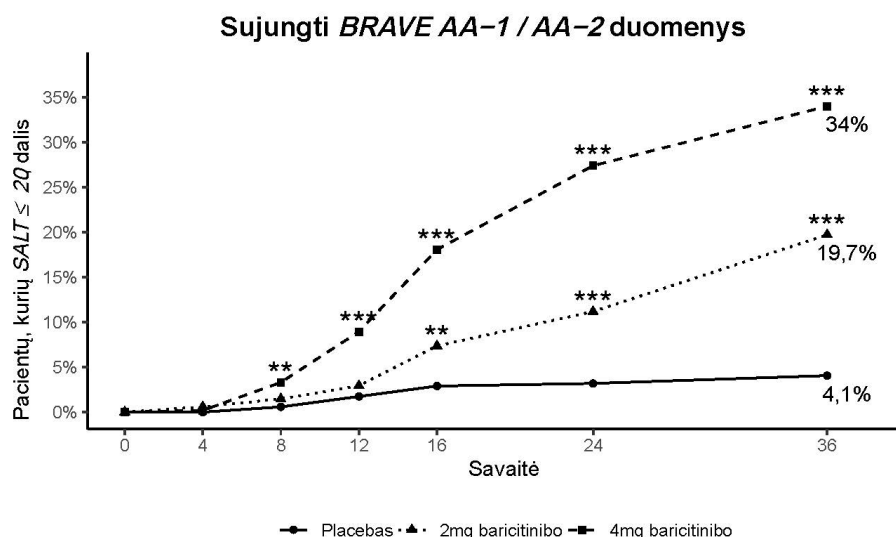
* Bendrosios analizės rezultatai atitinka atskirų tyrimų duomenis.

** Statistiškai reikšmingas koreguojant daugialypiškumą grafinėje testavimo schemoje kiekviename atskirame tyrime.

^b Pacientai, kurių pradinis antakių plaukelių nuslinkimo balas, išmatuotas, naudojant baigčių, apie kurias pranešė gydytojas, matavimo priemonę, buvo 2 ir didesnis: 236 (placebas), 240 (2 mg baricitinibo), 349 (4 mg baricitinibo). Pacientai, kurių pradinis blakstienų plaukelių nuslinkimo balas, išmatuotas, naudojant baigčių, apie kurias pranešė gydytojas, matavimo priemonę, buvo 2 ir didesnis: 186 (placebas), 200 (2 mg baricitinibo), 307 (4 mg baricitinibo). Abiejose baigčių, apie kurias pranešė gydytojas, matavimo priemonėse atsakas vertinamas pagal 4 balų skalę nuo 0 (rodo, kad nėra plaukelių slinkimo) iki 3 (rodo, kad nematoma antakių ar blakstienų plaukelių).

^c Analizuotų židininiam nuplikimui pritaikyto *Skindex-16* klausimyno duomenų 36-ąją savaitę imčių dydžiai: n = 256 (placebas), 249 (2 mg baricitinibo), 392 (4 mg baricitinibo).

2 paveikslas. Pacientų, kurių *SALT* balas per 36 savaičių laikotarpį buvo 20 ir mažesnis, dalis



p-reikšmė vartojant baricitinibą, palyginti su placebu, $\leq 0,01$; * p-reikšmė vartojant baricitinibą, palyginti su placebu $\leq 0,001$.

Idealusis veiksmingumas iki 52-osios savaitės

Baricitinibu gydytų pacientų, kurie pasiekė *SALT* ≤ 20 balų, dalis po 36-osios savaitės ir toliau didėjo, 52-ąją savaitę pasiekdama 39,0 % 4 mg baricitinibo doze gydytų pacientų grupėje. Duomenys 52-ąją savaitę pacientų pogrupiuose pagal pradinį ligos sunkumą ir epizodo trukmę atitiko 36-osios savaitės duomenis ir duomenis visoje tirtose populiacijoje.

Dozės mažinimo subtyrimas

Remiantis *BRAVE-AA2* tyrimo duomenimis, pacientai, kurie po pradinės atsitiktinės atrankos buvo gydyti 4 mg baricitinibo doze vieną kartą per parą ir pasiekė *SALT* ≤ 20 balų, 52-ąją savaitę buvo pakartotinai dvigubai koduotu būdu suskirstyti į grupes, paskiriant toliau vartoti 4 mg dozę vieną kartą per parą arba sumažinant dozę iki 2 mg vieną kartą per parą. Duomenys rodo, kad atsakas 76-ąją savaitę buvo išsilaikęs 96 % pacientų, kurie ir toliau vartojo 4 mg baricitinibo dozę, ir 74 % pacientų, kuriems pakartotinės atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirta vartoti 2 mg baricitinibo dozę.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti baricitinibo tyrimų su vienu ar daugiau vaikų, sergančių lėtinu idiopatinu artritu, atopiniu dermatitu ir židininu nuplikimu, 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.

Vidutinis tariamasis klirensas (CL/F) ir pusinis periodas pacientų, kuriems pasireiškia židininis nuplikimas, organizme buvo atitinkamai 11,0 l/val. ($CV = 36,0$ %) ir 15,8 val. ($CV = 35,0$ %). Pacientų, kuriems pasireiškia židininis nuplikimas, pusiausvyros apykaitos C_{max} ir AUC sudaro 0,9 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
Kroskarmelozės natrio druska
Magnio stearatas
Manitolis

Plėvelė

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

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

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 13 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2021 m. lapkričio 12 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 Madrid
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, SKIRTI 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 baricitinibą 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 baricitinibu metu.

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

- preparato charakteristikų santrauka;
- pakuotės lapelis, įskaitant paciento išpėjimąją 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 baricitinibas 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 juostinei pūslelinei arba bet kuriai kitai infekcinei ligai, kuri nereaguoja į įprastą gydymą, baricitinibo vartojimas turi būti nutrauktas iki tol, kol reiškinys išnyks. Pacientų negalima skiepyti gyvomis susilpnintomis vakcinomis prieš pat gydymą arba gydymo baricitinibu metu.
- Prieš pradėdami gydymą baricitinibu, vaistinių preparatą skiriantys gydytojai turi atlikti pacientų patikrą dėl virusinio hepatito. Taip pat reikia paneigti aktyvią tuberkuliozę.
- Informacija apie tai, kad baricitinibo 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 baricitinibą vartojantiems pacientams. Pacientams, turintiems GVT ar PE rizikos veiksnių, baricitinibą vartoti reikia atsargiai. Pacientams reikia paaiškinti, kad atsiradus GVT ar PE požymių ar simptomų, reikia nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos.
- Informacija apie tai, kad baricitinibo 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 baricitinibu reikia nutraukti.
- Paciento išpėjamosios kortelės paskirtis ir naudojimas.

Paciento išpėjamojoje kortelėje turi būti ši esminė informacija:

- Informacija apie tai, kad gydymas baricitinibu 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 baricitinibo 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 baricitinibas 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, Nyderlandai.

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.
T.
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

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 suaugusiems, 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 tepamais 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.

Židininis nuplikimas

Olumiant vartojamas gydyti suaugusiuosius, kuriems diagnozuotas sunkus židininis nuplikimas (*alopecia areata*) – tai yra autoimuninė liga, kuriai būdingas uždegiminis, randų nepaliekantis plaukų

slinkimas plaukuotoje galvos dalyje, ant veido ir kartais kitose kūno vietose, kuris gali būti pasikartojantis (grįžtamasis) ir progresuoti.

Olumiant mažina fermentų, vadinamų Jano kinazėmis, dalyvaujančių uždegimo procese, aktyvumą. Olumiant, mažindamas šių fermentų aktyvumą, padeda ataugti plaukams plaukuotoje galvos dalyje, ant veido ir kitose ligos paveiktose kūno vietose.

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

Šio vaisto negalima 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 kokių nors kitų vaistų, pavyzdžiui:

- 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, takrolimuzą ar ciklosporiną;
- kitus vaistus, kurie priklauso Jano kinazių inhibitorių grupei;
- 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 tableteje 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, atopinis dermatitas ir židininis nuplikimas

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.

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.

Sunkus šalutinis poveikis

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

Nedelsdami pasakykite savo gydytojui arba kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu Jums pasireikštų išvardytų simptomų, kurie gali rodyti

- juostinę pūslelinę (*herpes zoster*): skausmingas pūslinis išbėrimas ir karščiavimas (sergant atopiniu dermatitu, toks poveikis pasireiškia labai retai, o židininio nuplikimo atveju – nedažnai);
- plaučių uždegimą (pneumoniją): nuolatinis kosulys, karščiavimas, dusulys, nuovargis (sergant atopiniu dermatitu ir židininio nuplikimo atveju, toks poveikis pasireiškia nedažnai).

Sunki pneumonija ar sunki juostinė pūslelinė (*herpes zoster*) pasireiškė nedažnai.

Kitas šalutinis poveikis

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

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

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

- Pūslelinė (*herpes simplex*).
- Infekcinė liga, dėl kurios pasireiškia šleikštulys ar viduriavimas (gastroenteritas).
- Šlapimo takų infekcinė liga.
- Didelis kraujo plokštelių (trombocitų) kiekis (ląstelės, dalyvaujančios krešant kraujui), kurį parodo kraujo tyrimas (sergant atopiniu dermatitu ir židininio nuplikimo atveju, toks poveikis pasireiškia nedažnai).
- Galvos skausmas.
- Šleikštulys (pykinimas; sergant atopiniu dermatitu, toks poveikis pasireiškia nedažnai).
- Pilvo skausmas (židininio nuplikimo atveju toks poveikis buvo nedažnas).
- 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).
- Plaukų svogūnėlių, ypač plaukuotoje galvos srityje, uždegimas (patinimas), susijęs su plaukų ataugimu (buvo stebėtas židininio nuplikimo atveju).

Nedažnas (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.
- Didelis kepenų fermentų aktyvumas, kurį rodo kraujo tyrimas (toks poveikis buvo dažnas židininio nuplikimo atveju).
- 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 (žr. 2 skyrių „Olumiant sudėtyje yra natrio“), 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 9 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, 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, Madrid, 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

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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 žinoti 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 pasireiškę 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 išbėrimas. Tai gali būti juostinės pūslelinės požymiai
---	--

	<p><u>Kraujo riebalai:</u> Vartojant Olumiant, gydytojas gali tikrinti riebalų, pavyzdžiui, cholesterolio koncentracijas Jūsų kraujyje.</p> <p><u>Kraujo krešuliai:</u> 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.
--	---