

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Olumiant 2 mg filmomhulde tabletten.

Olumiant 4 mg filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Olumiant 2 mg filmomhulde tabletten.

Elke filmomhulde tablet bevat 2 mg baricitinib.

Olumiant 4 mg filmomhulde tabletten.

Elke filmomhulde tablet bevat 4 mg baricitinib.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Olumiant 2 mg filmomhulde tabletten

Lichtroze, 9,0 x 7,5 mm langwerpige tabletten, met aan de ene zijde ingeslagen “Lilly” en aan de andere zijde “2”.

Olumiant 4 mg filmomhulde tabletten

Medium roze, 8,5 mm ronde tabletten, met aan de ene zijde ingeslagen “Lilly” en aan de andere zijde “4”.

De tabletten hebben aan beide zijden een uitholling.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reumatoïde artritis

Olumiant is geïndiceerd voor gebruik bij volwassen patiënten die onvoldoende hebben gereageerd op één of meer disease-modifying anti-rheumatic drugs of daar intolerant voor zijn voor de behandeling van matige tot ernstige reumatoïde artritis. Olumiant kan worden gebruikt als monotherapie of in combinatie met methotrexaat (zie rubriek 4.4, 4.5 en 5.1 voor de beschikbare gegevens over andere combinaties).

Atopische dermatitis

Olumiant is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige atopische dermatitis bij volwassen patiënten die in aanmerking komen voor systemische therapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden ingesteld door artsen met ervaring in de diagnostiek en behandeling van de aandoeningen waarvoor Olumiant is geïndiceerd.

Dosering

Reumatoïde artritis

De aanbevolen dosis Olumiant is 4 mg eenmaal daags. Een dosis van 2 mg eenmaal daags is geschikt voor patiënten van bijvoorbeeld ≥ 75 jaar oud en kan geschikt zijn voor patiënten met een voorgeschiedenis van chronische of recidiverende infecties. Een dosis van 2 mg eenmaal daags kan ook worden overwogen voor patiënten bij wie de ziekteactiviteit met 4 mg eenmaal daags stabiel onder controle is gekomen en die in aanmerking komen voor geleidelijke dosisverlaging (zie rubriek 5.1).

Atopische dermatitis

De aanbevolen dosis Olumiant is 4 mg eenmaal daags. Een dosis van 2 mg eenmaal daags is geschikt voor patiënten van bijvoorbeeld ≥ 75 jaar oud en kan geschikt zijn voor patiënten met een voorgeschiedenis van chronische of recidiverende infecties. Een dosis van 2 mg eenmaal daags moet worden overwogen voor patiënten bij wie de ziekteactiviteit met 4 mg eenmaal daags stabiel onder controle is gekomen en die in aanmerking komen voor afbouwen van de dosering (zie rubriek 5.1).

Olumiant kan worden gebruikt met of zonder topicale corticosteroiden. De werkzaamheid van Olumiant kan worden versterkt als het gegeven wordt met topicale corticosteroiden (zie rubriek 5.1). Topicale calcineurineremmers kunnen worden gebruikt maar dienen te worden voorbehouden voor alleen de gevoelige gebieden, zoals het gezicht, de neus, intertrigineuze en genitale gebieden.

Stoppen met de behandeling moet worden overwogen bij patiënten die na 8 weken behandeling geen tekenen van therapeutisch voordeel hebben laten zien.

Start van de behandeling

De behandeling moet niet worden gestart bij patiënten met een absolute lymfocytentelling (ALC) van minder dan $0,5 \times 10^9$ cellen/l, een absolute neutrofielentelling (ANC) van minder dan 1×10^9 cellen/l of met een hemoglobinewaarde van minder dan 5 mmol/l. De behandeling kan worden ingesteld zodra de waarden tot boven deze limieten hersteld zijn (zie rubriek 4.4).

Nierfunctiestoornissen

De aanbevolen dosis is 2 mg eenmaal daags bij patiënten met een creatinineklaring tussen 30 en 60 ml/min. Olumiant wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een creatinineklaring < 30 ml/min (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis hoeft de dosis niet te worden aangepast. Olumiant wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Gelijktijdige toediening met OAT3-remmers

De aanbevolen dosis is 2 mg eenmaal daags bij patiënten die organische aniontransporter 3 (OAT3)-remmers met een sterk remmend potentieel gebruiken, zoals probenecide (zie rubriek 4.5).

Ouderen

De klinische ervaring bij patiënten ≥ 75 jaar is zeer beperkt en bij deze patiënten is een aanvangsdosering van 2 mg passend.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Olumiant bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Olumiant wordt eenmaal daags met of zonder voedsel ingenomen en kan op elk moment van de dag worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Zwangerschap (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Infecties

Infecties zoals bovensteluchtweginfecties komen met baricitinib vaker voor dan met placebo (zie rubriek 4.8). In klinische onderzoeken bij reumatoïde artritis kwamen bij behandelingsnaïeve patiënten infecties vaker voor bij de combinatietherapie met methotrexaat dan bij baricitinib-monotherapie.

De risico's en voordelen van behandeling met Olumiant moeten vóór instelling van de therapie bij patiënten met actieve, chronische of recidiverende infecties zorgvuldig worden afgewogen (zie rubriek 4.2). Als een infectie optreedt, moet de patiënt zorgvuldig worden gemonitord; de behandeling met Olumiant moet tijdelijk worden stopgezet als de patiënt niet op standaardtherapie reageert. Behandeling met Olumiant dient pas te worden hervat nadat de infectie is verdwenen.

Tuberculose

Patiënten moeten vóór instelling van therapie met Olumiant op tuberculose (TB) worden gescreend. Olumiant mag niet worden gegeven aan patiënten met actieve TB. Bij patiënten met niet eerder behandelde, latente TB moet anti-TB-therapie vóór de start van Olumiant worden overwogen.

Hematologische afwijkingen

Een absolute neutrofielentelling (ANC) $< 1 \times 10^9$ cellen/l en een absolute lymfocytentelling (ALC) $< 0,5 \times 10^9$ cellen/l zijn gemeld bij minder dan 1 % van de patiënten in klinische onderzoeken. Een hemoglobinegehalte < 5 mmol/l werd gemeld bij minder dan 1 % van de patiënten in de klinische onderzoeken bij reumatoïde artritis.

Behandeling dient niet te worden ingesteld bij patiënten met een ANC $< 1 \times 10^9$ cellen/l, een ALC $< 0,5 \times 10^9$ cellen/l of een hemoglobinegehalte < 5 mmol/l of moet tijdelijk worden gestopt als deze bevindingen zich voordoen bij standaardbehandeling van de patiënt. (zie rubriek 4.2).

Bij oudere patiënten met reumatoïde artritis is het risico op lymfocytose verhoogd. Er zijn zeldzame gevallen van lymfoproliferatieve aandoeningen gemeld.

Virale reactivatie

In klinische onderzoeken is virale reactivatie, waaronder gevallen van reactivatie van het herpesvirus (bijvoorbeeld herpes zoster, herpes simplex) gemeld (zie rubriek 4.8). In klinische onderzoeken bij reumatoïde artritis werd herpes zoster vaker gemeld bij patiënten ≥ 65 jaar, die eerder behandeld waren met zowel biologische als conventionele DMARD's. Als een patiënt herpes zoster ontwikkelt, moet de behandeling tijdelijk worden gestopt totdat de verschijnselen verdwijnen.

Vóór instelling van behandeling met Olumiant moet overeenkomstig de klinische richtlijnen op virale hepatitis worden gescreend. Patiënten met aanwijzingen van actieve hepatitis B- of C-infectie werden van klinische onderzoeken uitgesloten. Patiënten die positief waren voor hepatitis C-antilichamen maar negatief voor hepatitis C-virus-RNA mochten deelnemen. Patiënten met hepatitis B-oppervlakteantilichamen en hepatitis B-kernantilichamen zonder hepatitis B-oppervlakteantigeen mochten ook deelnemen; dergelijke patiënten moeten worden gemonitord op expressie van hepatitis B-virus (HBV)-DNA. Als HBV-DNA wordt gedetecteerd, moet een leverspecialist worden geconsulteerd om te bepalen of de behandeling moet worden onderbroken.

Vaccinatie

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de reactie op vaccinatie met levende vaccins bij patiënten die baricitinib krijgen. Gebruik met levende, verzwakte vaccins tijdens, of direct voor behandeling met Olumiant wordt niet aanbevolen. Vóórdat met Olumiant wordt gestart, wordt aanbevolen om de vaccinatiestatus van alle patiënten op orde te brengen, in overeenstemming met de laatste vaccinatierichtlijnen.

Lipiden

In vergelijking met placebo zijn dosisafhankelijke verhogingen van de bloedlipideparameters bij met baricitinib behandelde patiënten gemeld (zie rubriek 4.8). Verhogingen van het LDL-cholesterol daalden bij behandeling met een statine naar waarden van voor de behandeling. Ongeveer 12 weken na instelling van behandeling met Olumiant moeten de lipideparameters worden beoordeeld; daarna moeten patiënten worden behandeld volgens de internationale klinische richtlijnen voor hyperlipidemie. Het effect van deze verhoogde lipideparameters op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is niet vastgesteld.

Verhogingen van de levertransaminasen

Dosisafhankelijke verhogingen van alaninetransaminase (ALT) en aspartaattransaminase (AST) in het bloed zijn gemeld bij patiënten behandeld met baricitinib, in vergelijking met placebo (zie rubriek 4.8). Verhogingen van ALT en AST naar ≥ 5 en ≥ 10 x de bovengrens van normaal (ULN) zijn bij minder dan 1% van de patiënten in klinische onderzoeken gemeld. In klinische onderzoeken bij reumatoïde artritis kwamen bij behandelingsnaïeve patiënten verhoogde levertransaminasen bij de combinatie met methotrexaat vaker voor dan bij monotherapie met baricitinib (zie rubriek 4.8).

Als tijdens de standaardbehandeling van de patiënt verhogingen van ALT of AST worden waargenomen en door het geneesmiddel geïnduceerde leverschade wordt vermoed, moet Olumiant tijdelijk worden stopgezet totdat deze diagnose is uitgesloten.

Maligniteit

Het risico op maligniteiten waaronder lymfoom is bij patiënten met reumatoïde artritis verhoogd. Immunomodulerende geneesmiddelen kunnen het risico op maligniteiten waaronder lymfoom verhogen. De klinische gegevens zijn onvoldoende om de potentiële incidentie van maligniteiten na blootstelling aan baricitinib te beoordelen. Beoordeling van de veiligheid op de lange termijn is gaande.

Veneuze trombo-embolie

Voorvallen van diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie (LE) zijn gemeld bij patiënten die baricitinib kregen. Olumiant moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met risicofactoren voor DVT/LE zoals een hogere leeftijd, obesitas, een medische voorgeschiedenis met DVT/LE of bij patiënten die chirurgie ondergaan en worden geïmmobiliseerd. Als er klinische verschijnselen optreden van DVT/LE, moet de behandeling met Olumiant worden stopgezet. De patiënten moeten dan direct worden geëvalueerd en er moet een passende behandeling volgen.

Laboratoriummonitoring

Tabel 1. Laboratoriumwaarden en richtlijnen voor monitoring

Laboratoriumwaarde	Actie	Richtlijn voor monitoring
Lipideparameters	Patiënten moeten worden behandeld volgens de internationale klinische richtlijnen voor hyperlipidemie	12 weken na instelling van de behandeling en daarna volgens de internationale klinische richtlijnen voor hyperlipidemie
Absolute neutrofielentelling (ANC)	Behandeling moet worden onderbroken als de ANC $< 1 \times 10^9$ cellen/l is en kan worden hervat zodra de ANC weer boven deze waarde komt	Vóór instelling van behandeling en daarna overeenkomstig het standaardbehandeling voor patiënten
Absolute lymfocytentelling (ALC)	Behandeling moet worden onderbroken als de ALC $< 0,5 \times 10^9$ cellen/l is en kan worden hervat zodra de ALC weer boven deze waarde komt	
Hemoglobine (Hb)	Behandeling moet worden onderbroken als de Hb < 5 mmol/l is en kan worden hervat zodra de Hb weer boven deze waarde komt	
Levertransaminasen	Behandeling moet tijdelijk worden gestopt als door het geneesmiddel geïnduceerde leverschade wordt vermoed	

Immunosuppressieve geneesmiddelen

De combinatie met biologische DMARD's, biologische immunomodulatoren of andere januskinase (JAK)-remmers wordt niet aanbevolen omdat een risico op additieve immunosuppressie niet kan worden uitgesloten.

Bij reumatoïde artritis zijn gegevens over het gebruik van baricitinib samen met krachtige immunosuppressieve geneesmiddelen (zoals azathioprine, tacrolimus, ciclosporine) beperkt en voorzichtigheid is bij dergelijke combinaties geboden (zie rubriek 4.5).

Bij atopische dermatitis is de combinatie met ciclosporine of andere potente immunosuppressiva niet onderzocht en wordt deze niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Overgevoeligheid

Na het in de handel brengen zijn er gevallen gemeld van overgevoeligheid op geneesmiddelen in verband met toediening van baricitinib. Als ernstige allergische of anafylactische reacties zich voordoen, moet de behandeling met baricitinib onmiddellijk stopgezet worden.

Diverticulitis

Er zijn in klinische proeven en via meldingen na het in de handel brengen gevallen van diverticulitis en gastro-intestinale perforatie gemeld. Baricitinib moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met divertikelziekte, met name bij patiënten die gelijktijdig chronisch worden behandeld met geneesmiddelen die in verband worden gebracht met een verhoogd risico op diverticulitis: niet-steroïde ontstekingsremmers, corticosteroiden en opioïden. Patiënten die nieuwe abdominale tekenen

en symptomen vertonen, moeten onmiddellijk worden beoordeeld om diverticulitis of gastro-intestinale perforatie vroegtijdig te kunnen vaststellen.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen het is in essentie “natriumvrij”.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Immunosuppressieve geneesmiddelen

De combinatie met biologische DMARD's, biologische immunomodulatoren of andere JAK-remmers is niet onderzocht. Bij reumatoïde artritis was het gebruik van baricitinib met krachtige immunosuppressieve geneesmiddelen zoals azathioprine, tacrolimus of ciclosporine in klinische onderzoeken met baricitinib beperkt; een risico op additieve immunosuppressie kan niet worden uitgesloten. Bij atopische dermatitis is de combinatie met ciclosporine of andere potente immunosuppressiva niet onderzocht en wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Potentiële beïnvloeding van de farmacokinetiek van baricitinib door andere geneesmiddelen

Transporters

In vitro is baricitinib een substraat voor organische aniontransporter (OAT)3, P-glycoproteïne (Pgp), breast cancer resistance protein (BCRP) en multidrug and toxic extrusion protein (MATE)2-K. In een klinisch farmacologisch onderzoek leidde toediening van probenecide (een OAT3-remmer met hoog remmend potentieel) tot een ongeveer 2-voudige verhoging van de $AUC_{(0-\infty)}$ zonder verandering in de t_{max} of C_{max} van baricitinib. Daarom is de aanbevolen dosis bij patiënten die een OAT3-remmer met een hoog remmend potentieel gebruiken, zoals probenecide, 2 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.2). Er is geen klinisch farmacologisch onderzoek verricht met OAT3-remmers met een lager remmend potentieel. De prodrug leflunomide wordt snel omgezet in teriflunomide, dat een zwakke OAT3-remmer is en daardoor kan leiden tot een toename in de blootstelling aan baricitinib. Omdat er geen specifieke interactiestudies zijn uitgevoerd, dient voorzichtigheid betracht te worden als leflunomide of teriflunomide gelijktijdig met baricitinib worden gegeven. Gelijktijdig gebruik van de OAT3-remmers ibuprofen en diclofenac kan leiden tot een verhoogde blootstelling aan baricitinib, hoewel hun remmingspotentieel lager is vergeleken met probenecide; daarom wordt een klinisch relevante interactie niet verwacht. Gelijktijdige toediening van baricitinib met ciclosporine (Pgp/BCRP-remmer) of methotrexaat (substraat van verschillende transporters waaronder OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 en MRP4) had geen klinische effecten van belang op de blootstelling aan baricitinib.

Cytochroom P450-enzymen

In vitro is baricitinib een substraat voor het cytochroom P450-enzym (CYP)3A4, hoewel minder dan 10 % van de dosis via oxidatie wordt gemetaboliseerd. In klinische farmacologische onderzoeken leidde gelijktijdige toediening van baricitinib met ketoconazol (krachtige CYP3A-remmer) niet tot een klinisch belangrijk effect op de PK van baricitinib. Gelijktijdige toediening van baricitinib met fluconazol (matige CYP3A/CYP2C19/CYP2C9-remmer) of rifampicine (krachtige CYP3A-inductor) leidde niet tot klinisch belangrijke veranderingen in de blootstelling aan baricitinib.

Maag-pH-modificerende middelen

Verhoging van de maag-pH met omeprazol had geen klinisch significant effect op de blootstelling aan baricitinib.

Beïnvloeding van de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen door baricitinib

Transporters

In vitro is baricitinib bij klinisch relevante concentraties geen remmer van OAT1, OAT2, OAT3, organic cationic transporter (OCT) 2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 en MATE2-K.

Baricitinib is mogelijk een klinisch relevante remmer van OCT1, hoewel er momenteel geen bekende selectieve OCT1-substraten zijn waarvoor klinisch significante interacties voorspeld zouden kunnen worden. In klinische farmacologische onderzoeken waren er geen klinisch belangrijke effecten op de blootstelling als baricitinib gelijktijdig werd toegediend met digoxine (Pgp-substraat) of methotrexaat (substraat van verschillende transporters).

Cytochroom-P450-enzymen

In klinische farmacologische onderzoeken leidde gelijktijdige toediening van baricitinib met de CYP3A-substraten simvastatine, ethinylestradiol of levonorgestrel niet tot klinisch belangrijke veranderingen in de PK van deze geneesmiddelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De JAK/STAT-route blijkt een rol te spelen bij celadhesie en celpolariteit wat van invloed kan zijn op de vroegembryonale ontwikkeling. Er zijn geen adequate gegevens beschikbaar over het gebruik van baricitinib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Bij ratten en konijnen was baricitinib teratogeen. De resultaten van dieronderzoek duiden erop dat baricitinib in hogere doseringen een ongunstig effect kan hebben op de botontwikkeling *in utero*.

Olumiant is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en tot minstens 1 week na de behandeling. Als een patiënt tijdens het gebruik van Olumiant zwanger wordt, moeten de ouders worden geïnformeerd over het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of baricitinib/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat baricitinib in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3).

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten en Olumiant dient niet te worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Olumiant moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Onderzoeken bij dieren duiden erop dat behandeling met baricitinib het potentieel heeft om de vruchtbaarheid van vrouwen tijdens de behandeling te verlagen, maar er was bij mannen geen effect op de spermatogenese (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Olumiant heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij reumatoïde artritis die tot 16 weken duurden, waren de meest gemelde bijwerkingen die optraden bij $\geq 2\%$ van de patiënten die met Olumiant-monotherapie of in combinatie met conventionele synthetische DMARD's werden behandeld,

verhoogd LDL-cholesterol (33,6 %), bovensteluchtweginfecties (14,7 %) en hoofdpijn (3,8 %). Herpes zoster (1,4 %) was een van de gemelde infecties bij behandeling met Olumiant.

In placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij atopische dermatitis die tot 16 weken duurden, waren de meest gemelde bijwerkingen die optraden bij ≥ 2 % van de patiënten die met Olumiant-monotherapie of in combinatie met topicale corticosteroiden werden behandeld hetzelfde als waargenomen bij reumatoïde artritis met uitzondering van verhoogd LDL-cholesterol (13,2 %), en herpes simplex (6,1 %). In de klinische onderzoeken bij atopische dermatitis was de frequentie van herpes-zosterinfecties bij patiënten die met baricitinib werden behandeld zeer laag.

Tabel met bijwerkingen

Reumatoïde artritis

In totaal 3770 patiënten werden in klinische onderzoeken naar reumatoïde artritis met Olumiant behandeld, wat neerkwam op 10.127 patiëntjaren aan blootstelling. Daarvan werden 2960 patiënten met reumatoïde artritis minstens één jaar aan Olumiant blootgesteld.

Er werden zeven placebogecontroleerde studies samengevoegd (1142 patiënten op 4 mg eenmaal daags en 1215 patiënten op placebo) om de veiligheid van Olumiant te beoordelen in vergelijking met placebo tot maximaal 16 weken na instelling van de behandeling.

Atopische dermatitis

In totaal werden 2531 patiënten in klinische onderzoeken voor atopische dermatitis met Olumiant behandeld, hetgeen neerkomt op een totaal van 2247 patiëntjaren aan blootstelling. Daarvan werden 1106 patiënten met atopische dermatitis ten minste één jaar aan Olumiant blootgesteld.

Vijf placebogecontroleerde studies werden samengevoegd (489 patiënten op 4 mg eenmaal daags en 743 patiënten op placebo) om de veiligheid van Olumiant in vergelijking met placebo tot maximaal 16 weken na instelling van de behandeling te beoordelen.

Tabel 2. Bijwerkingen

Geschatte frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$). De frequenties in tabel 2 zijn gebaseerd op samengevoegde gegevens binnen de indicaties reumatoïde artritis en atopische dermatitis tenzij anders vermeld; waar slechts in één indicatie grote verschillen en frequentie zijn waargenomen, wordt dit toegelicht in de voetnoten onder de tabel.

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bovensteluchtweg-infecties	Herpes zoster ^b Herpes simplex Gastro-enteritis Urineweginfecties Pneumonie ^d	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		Trombocytose > 600 x 10 ⁹ cellen/l ^{a, d}	Neutropenie < 1 x 10 ⁹ cellen/l ^a
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypercholesterolemie ^a		Hypertriglyceridemie ^a
Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn	
Maagdarmsstelsel-aandoeningen		Misselijkheid ^d Buikpijn	Diverticulitis
Lever- en galaandoeningen		ALT verhoogd ≥ 3 x ULN ^{a, d}	AST verhoogd ≥ 3 x ULN ^a
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Rash Acne ^c	
Immuunsysteem-aandoeningen			Opzwellen van het gezicht, urticaria
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Longembolie
Bloedvataandoeningen			Diep veneuze trombose
Onderzoeken		Verhoogd creatinefosfokinase > 5 x ULN ^{a, c}	Gewichtstoename

^a Omvat bij laboratoriummonitoring gedetecteerde veranderingen (zie tekst hieronder).

^b De frequentie van herpes zoster is gebaseerd op de klinische onderzoeken bij reumatoïde artritis.

^c De frequentie van acne en verhoogd creatinefosfokinase > 5 x ULN is gebaseerd op de samengevoegde klinische onderzoeken bij reumatoïde artritis en atopische dermatitis. Bij patiënten die in de klinische onderzoeken bij reumatoïde artritis met baricitinib werden behandeld, kwamen deze voorvallen voor met een frequentie soms.

^d De frequentie van longontsteking, trombocytose > 600 x 10⁹ cellen/l, misselijkheid en ALT ≥ 3 x ULN is gebaseerd op de samengevoegde klinische onderzoeken bij reumatoïde artritis en atopische dermatitis. Bij patiënten die in de klinische onderzoeken bij atopische dermatitis met baricitinib werden behandeld, kwamen deze voorvallen voor met een frequentie soms.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Maagdarmsstelsel-aandoeningen

In klinische onderzoeken bij reumatoïde artritis was de frequentie van misselijkheid tot en met week 52 met de combinatiebehandeling van methotrexaat en Olumiant bij behandelingsnaïeve patiënten hoger (9,3 %) dan voor methotrexaat alleen (6,2 %) of Olumiant alleen (4,4 %). Misselijkheid kwam het vaakst voor tijdens de eerste 2 behandelingsweken. In klinische onderzoeken bij atopische dermatitis die tot 16 weken duurden was de frequentie van misselijkheid met Olumiant 0,8 %.

In gecontroleerde onderzoeken bij reumatoïde artritis die tot 16 weken duurden trad buikpijn op bij 2,1 % van de patiënten die met Olumiant 4 mg werden behandeld en bij 1,4 % van de patiënten die met placebo werden behandeld. De frequentie van buikpijn in klinische onderzoeken bij atopische dermatitis was hetzelfde. De gevallen waren gewoonlijk licht, voorbijgaand, hielden geen verband met infectieuze of inflammatoire aandoeningen van het maagdarmsstelsel en leidden niet tot onderbreking van de behandeling.

Infecties

Reumatoïde artritis

In gecontroleerde studies die tot 16 weken duurden, was de incidentie van alle infecties (aantal patiënten met ≥ 1 voorval per 100 patiëntjaren blootstelling) 101 met Olumiant tegen 83 in de placebogroep. De meeste infecties waren licht tot matig van ernst. In onderzoeken met beide doses werden infecties gemeld bij 31,9 %, 28,8 % en 24,1 % van de patiënten tot 16 weken in de groep met respectievelijk 4 mg, 2 mg en placebo. De voor Olumiant gemelde infectiegerelateerde bijwerkingen in vergelijking met placebo waren: bovensteluchtweginfecties (14,7 % vs. 11,7 %), urineweginfecties (3,4 % vs. 2,7 %), gastro-enteritis (1,6 % vs. 0,8 %), herpes simplex (1,8 % vs. 0,7 %), en herpes zoster (1,4 % vs. 0,4 %). Bij behandelingsnaïeve patiënten kwamen tot week 52 bovensteluchtweginfecties met de combinatiebehandeling van methotrexaat en Olumiant (26,0 %) vaker voor dan met methotrexaat alleen (22,9 %) of Olumiant alleen (22,0 %). Ernstige infecties kwamen met Olumiant even vaak (1,1 %) voor als met placebo (1,2 %). Voor Olumiant waren de vaakst voorkomende ernstige infecties herpes zoster en cellulitis. Het aantal ernstige infecties bleef bij langdurige blootstelling stabiel. De algehele incidentie van ernstige infecties in het klinische onderzoeksprogramma was 3,2 per 100 patiëntjaren.

Atopische dermatitis

In gecontroleerde onderzoeken die tot 16 weken duurden was de incidentie van alle infecties (aantal patiënten ≥ 1 voorval per 100 patiëntjaren blootstelling) 155 met Olumiant 4 mg vergeleken met 118 in de placebogroep. De meeste infecties waren licht tot matig van ernst. Infecties werden gemeld bij 31,5 %, 29,8 % en 24,2 % van de patiënten tot 16 weken in respectievelijk de 4 mg-, 2 mg- en placebogroep. Het percentage patiënten dat infectiegerelateerde bijwerkingen met Olumiant 4 mg meldde, was in vergelijking met placebo: bovensteluchtweginfecties (17,5 % vs. 14,1 %), urineweginfecties (2,0 % vs. 0,8 %), gastro-enteritis (1,2 % vs. 0,5 %), herpes simplex (6,1 % vs. 2,7 %), herpes zoster (0 % vs. 0,3 %) en pneumonie (0 % vs. 0,1 %). In de klinische onderzoeken bij atopische dermatitis was de frequentie van infecties in het algemeen gelijk aan de frequentie waargenomen bij patiënten met reumatoïde artritis m.u.v. pneumonie met frequentie soms en herpes zoster met frequentie zeer zelden. Er waren minder huidinfecties die behandeling met antibiotica vereisten met Olumiant 4 mg (3,4 %) dan met placebo (4,4 %). Het percentage patiënten met ernstige infecties, waargenomen met Olumiant 4 mg en placebo was gelijk (0,6 %). In het klinisch onderzoeksprogramma bij atopische dermatitis met baricitinib was de algehele incidentie van ernstige infecties 2,1 per 100 patiëntjaren.

Verhogingen van de levertransaminasen

In gecontroleerde studies bij reumatoïde artritis die tot 16 weken duurden, werden verhogingen van alaninetransaminase (ALT) en aspartaattransaminase (AST) ≥ 3 x de bovengrens van normaal (ULN) waargenomen bij 1,4 % en 0,8 % van de met Olumiant behandelde patiënten tegen respectievelijk 1,0 % en 0,8 % van de met placebo behandelde patiënten.

Bij behandelingsnaïeve patiënten leidde de combinatie van Olumiant met potentieel hepatotoxische geneesmiddelen, zoals methotrexaat, tot een hogere frequentie van deze verhogingen. Gedurende een periode tot 52 weken was de frequentie van ALT- en AST-verhogingen ≥ 3 x ULN hoger voor de combinatiebehandeling met methotrexaat en Olumiant (7,5 % en 3,8 %) dan met methotrexaat alleen (2,9 % en 0,5 %) of Olumiant alleen (1,9 % en 1,3 %).

In gecontroleerde onderzoeken bij atopische dermatitis die tot 16 weken duurden, werden verhogingen van ALT en AST van ≥ 3 x ULN soms waargenomen bij 0,2 % en 0,5 % van de patiënten die met Olumiant 4 mg werden behandeld vergeleken met respectievelijk 0,8 % en 0,8 % van de patiënten die met placebo werden behandeld.

Binnen de indicaties zijn ook dosisafhankelijke verhogingen van ALT en AST in het bloed gemeld in studies die langer dan 16 weken duurden. De meeste gevallen van verhogingen van het hepatisch

transaminase waren asymptomatisch en voorbijgaand. Het patroon en de incidentie van verhoging van ALT/AST bleef stabiel in de tijd, ook in het langdurige verlengingsonderzoek.

Lipidenverhogingen

In de klinische onderzoeken bij reumatoïde artritis ging de behandeling met baricitinib gepaard met dosisafhankelijke verhogingen van de lipideparameters waaronder totaal cholesterol, triglyceriden, LDL-cholesterol en HDL-cholesterol. Er was geen verandering in de LDL/HDL-ratio. Verhogingen werden waargenomen na 12 weken en bleven daarna stabiel op een hogere waarde dan baseline, ook in het langdurige verlengingsonderzoek.

In studies met beide doses werd een dosisrelatie waargenomen met een verhoogd totaal cholesterol $\geq 5,17$ mmol/l, gemeld bij 48,8 %, 34,7 % en 17,8 % van de patiënten tot 16 weken in de groep met respectievelijk 4 mg, 2 mg en placebo.

Verhogingen van het LDL-cholesterol daalden bij behandeling met een statine naar waarden van voor de behandeling.

In onderzoeken bij atopische dermatitis ging de behandeling met baricitinib gepaard met verhogingen van lipidenparameters waaronder totaal cholesterol, LDL-cholesterol en HDL-cholesterol. Stijgingen werden waargenomen op 12 weken en het gemiddelde totaal- en LDL-cholesterol steeg tot en met week 52. Er was geen stijging van de LDL/HDL-ratio. Er werd in de gecontroleerde studies die tot 16 weken duurden geen verband waargenomen tussen de dosering en totaal cholesterol, LDL-cholesterol of HDL-cholesterol. Er was geen stijging van de triglyceridenspiegel.

In gecontroleerde onderzoeken die tot 16 weken duurden, werden de volgende frequenties voor Olumiant 4 mg vs. placebo waargenomen:

- Verhoogd totaal cholesterol $\geq 5,17$ mmol/l:
 - Reumatoïde artritis: respectievelijk 49,1 % vs. 15,8 %
 - Atopische dermatitis: respectievelijk 20,7 % en 10,0 %
- Verhoogd LDL-cholesterol $\geq 3,36$ mmol/l:
 - Reumatoïde artritis: respectievelijk 33,6 % vs. 10,3 %
 - Atopische dermatitis: respectievelijk 13,2 % en 6,3 %
- Verhoogd HDL-cholesterol $\geq 1,55$ mmol/l:
 - Reumatoïde artritis: respectievelijk 42,7 % vs. 13,8 %
 - Atopische dermatitis: respectievelijk 25,3 % en 14,7 %
- Verhoogde triglyceriden $\geq 5,65$ mmol/l:
 - Reumatoïde artritis: respectievelijk 0,4 % vs. 0,5 %
 - Atopische dermatitis: respectievelijk 0,7 % en 0,8 %

Creatinefosfokinase (CK)

In gecontroleerde studies bij reumatoïde artritis die tot 16 weken duurden, kwamen verhogingen van de CK-waarden soms voor. Aanmerkelijke verhogingen ($> 5 \times$ ULN) traden op bij 0,8 % van de met Olumiant behandelde patiënten en 0,3 % van de met placebo behandelde patiënten. Er werd een dosisrelatie waargenomen met CK-verhogingen $\geq 5 \times$ ULN, gemeld bij 1,5 %, 0,8 % en 0,6 % van de patiënten na 16 weken in de groep met respectievelijk 4 mg, 2 mg en placebo. In gecontroleerde onderzoeken bij atopische dermatitis die tot 16 weken duurden, kwamen verhogingen van CK vaak voor en traden op bij 3,3 %, 2,5 % en 1,9 % van de patiënten behandeld met respectievelijk 4 mg Olumiant, 2 mg en placebo. Bij alle indicaties waren de meeste gevallen waren van voorbijgaande aard en de behandeling hoefde niet te worden gestopt.

In klinische onderzoeken bij reumatoïde artritis en atopische dermatitis waren er geen bevestigde gevallen van rhabdomyolyse. Verhogingen van CPK werden waargenomen na 4 weken en bleven daarna stabiel op een hogere waarde dan baseline, ook in het langdurige verlengingsonderzoek.

Neutropenie

In gecontroleerde studies bij reumatoïde artritis en atopische dermatitis die tot 16 weken duurden, trad een daling van de neutrofielentelling op tot minder dan 1×10^9 cellen/l bij 0,2 % van de met Olumiant behandelde patiënten tegen 0 % van de met placebo behandelde patiënten. Er was geen duidelijke relatie tussen daling van de neutrofielentelling en het optreden van ernstige infecties. In klinische onderzoeken werd de behandeling echter onderbroken als de ANC $< 1 \times 10^9$ cellen/l was. Het patroon en de incidentie van een verlaagde neutrofielentelling bleven in de tijd stabiel op een lagere waarde dan baseline, ook in het langdurige verlengingsonderzoek.

Trombocytose

In gecontroleerde studies bij reumatoïde artritis die tot 16 weken duurden, trad een stijging van de trombocytentelling boven 600×10^9 cellen/l op bij 2,0 % van de met Olumiant 4 mg behandelde patiënten en 1,1 % van de met placebo behandelde patiënten. In gecontroleerde studies bij atopische dermatitis die tot 16 weken duurden, traden stijgingen van de aantallen trombocyten tot boven 600×10^9 cellen/l op bij 0,6 % van de patiënten behandeld met Olumiant 4 mg en 0 % van de patiënten behandeld met placebo. De frequentie trombocytose in de studies bij atopische dermatitis was soms en lager dan waargenomen bij patiënten met reumatoïde artritis.

Er werd geen verband waargenomen tussen een verhoogde trombocytentelling en bijwerkingen van trombotische aard. Het patroon en de incidentie van een verhoogde trombocytentelling bleven in de tijd stabiel op een hogere waarde dan baseline, ook in het langdurige verlengingsonderzoek.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Eenmalige doses tot 40 mg/dag en meermalige doses tot 20 mg/dag gedurende 10 dagen zijn in klinische onderzoeken toegediend zonder dosisbeperkende toxiciteit. Bijwerkingen waren vergelijkbaar met die welke bij lagere doses werden gezien en er werden geen specifieke toxiciteiten vastgesteld. De farmacokinetische gegevens van een eenmalige dosis van 40 mg bij gezonde vrijwilligers wijzen uit dat meer dan 90 % van de toegediende dosis naar verwachting binnen 24 uur wordt uitgescheiden. In het geval van een overdosis wordt aanbevolen de patiënt te monitoren op klachten en symptomen van bijwerkingen. Patiënten die bijwerkingen krijgen, moeten passende behandeling ontvangen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve immunosuppressiva, ATC-code: L04AA37

Werkingsmechanisme

Baricitinib is een selectieve en reversibele remmer van Januskinase (JAK)1 en JAK2. In geïsoleerde enzymbepalingen leidde baricitinib tot een remming van de activiteit van JAK1, JAK2, tyrosinekinase 2 en JAK3 met IC₅₀-waarden van respectievelijk 5,9, 5,7, 53 en > 400 nM.

Januskinasen (JAKs) zijn enzymen die intracellulaire signalen van celoppervlaktereceptoren omzetten voor een aantal cytokines en groeifactoren die een rol spelen bij hematopoëse, ontsteking en de afweerfunctie. Binnen de intracellulaire signaalroute fosforyleren en activeren JAKs

signaaltransducers en activators van transcriptie (STATs), die de genexpressie in de celkern activeren. Baricitinib moduleert deze signaalroutes door een gedeeltelijke remming van de enzymactiviteit van JAK1 en JAK2, waardoor de fosforylering en activatie van STATs verminderd wordt.

Farmacodynamische effecten

Remming van door IL-6 geïnduceerde STAT3-fosforylering

Toediening van baricitinib leidde tot een dosisafhankelijke remming van door IL-6 geïnduceerde STAT3-fosforylering in volbloed van gezonde proefpersonen waarbij de maximale remming 2 uur na toediening werd waargenomen. Binnen 24 uur keerde de remming vrijwel geheel terug naar baseline.

Immunoglobulinen

De gemiddelde IgG-, IgM- en IgA-waarden in het serum waren 12 weken na instelling van behandeling met Olumiant gedaald en bleven gedurende minstens 104 weken stabiel op een lagere waarde dan baseline. Voor de meeste patiënten lagen de veranderingen in de immunoglobulinen binnen het normale referentiebereik.

Lymfocyten

De gemiddelde absolute lymfocytentelling was 1 week na instelling van behandeling met Olumiant verhoogd, in week 24 naar baseline teruggekeerd, waarna deze minstens 104 weken stabiel bleef. Voor de meeste patiënten lagen de veranderingen in de lymfocytentelling binnen het normale referentiebereik.

C-reactieve proteïne

Bij patiënten met reumatoïde artritis werd 1 week na start van behandeling met Olumiant al een daling van de serum C-reactieve proteïne (CRP) waargenomen en deze hield tijdens de toediening aan.

Creatinine

Bij reumatoïde artritis induceerde baricitinib vergeleken met placebo na twee weken behandeling een gemiddelde stijging van het serumcreatinine van 3,8 µmol/l, dat daarna gedurende 104 weken behandeling stabiel bleef. Dit kan veroorzaakt zijn door remming van de creatinine-uitscheiding door baricitinib in de niertubuli. Daardoor kan de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid op basis van het serumcreatinine iets lager zijn, zonder daadwerkelijke afname van de nierfunctie of het optreden van renale bijwerkingen. Dezelfde waarnemingen zijn gedaan bij atopische dermatitis. Bij atopische dermatitis werd baricitinib in verband gebracht met een afname van cystatine C (ook gebruikt om de glomerulaire filtratiesnelheid te schatten) van 0,1 mg/l op week 4 zonder verdere opgemerkte afname tot week 16.

In-vitro huidmodellen

In een in-vitro humaan huidmodel, behandeld met pro-inflammatoire cytokines (d.w.z. IL-4, IL-13, IL-31), verminderde baricitinib de pSTAT3-expressie van epidermale keratocyten en verhoogde het de expressie van filaggrine, een eiwit dat een rol speelt bij de huidbarrièrefunctie en bij de pathogenese van atopische dermatitis.

Vaccin studie

De invloed van baricitinib op de humorale respons op niet-levende vaccins werd onderzocht bij 106 RA-patiënten die op een stabiele behandeling met baricitinib 2 of 4 mg stonden en die een geïnactiveerd pneumococcen- of tetanusvaccin ontvingen. De meerderheid van deze patiënten (n = 94) werd tevens behandeld met methotrexaat. Over de gehele populatie leidde de pneumococcenvaccinatie bij 68,0 % (95 % BI: 58,4 %; 76,2 %) van de patiënten tot een voldoende IgG immuunrespons. Na de tetanusvaccinatie trad bij 43,1 % (95 % BI: 34,0 %; 52,8 %) van de patiënten een voldoende IgG immuunrespons op.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Reumatoïde artritis

De werkzaamheid en veiligheid van Olumiant eenmaal daags werd beoordeeld in 4 gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter fase III-studies bij patiënten met matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis, gediagnosticeerd volgens de ACR/EULAR 2010-criteria (zie tabel 3). Patiënten die ouder waren dan 18 jaar mochten deelnemen. De aanwezigheid van minstens 6 pijnlijke en 6 gezwollen gewrichten bij baseline was een vereiste. Alle patiënten die deze studies voltooiden, mochten aan een langdurig verlengingsonderzoek deelnemen met maximaal 4 jaar continue behandeling.

De RA-BEGIN-studie bij MTX-naïeve patiënten ondersteunt gebruik door de patiëntendoelgroep met een inadequate respons op andere DMARD's of voor patiënten die daar intolerant voor zijn (zie rubriek 4.1).

Tabel 3. Overzicht klinische studies

Naam studie (Duur)	Populatie (Aantal)	Behandelingsarmen	Overzicht van belangrijkste uitkomsten
RA-BEGIN (52 weken)	MTX-naïef ¹ (584)	<ul style="list-style-type: none">• Olumiant 4 mg 1dd• Olumiant 4 mg 1dd + MTX• MTX	<ul style="list-style-type: none">• Primair eindpunt: ACR20 in week 24• Lichamelijk functioneren (HAQ-DI)• Radiografische progressie (mTSS)• Lage ziekteactiviteit en remissie (SDAI)
RA-BEAM (52 weken)	MTX-IR ² (1305)	<ul style="list-style-type: none">• Olumiant 4 mg 1dd• Adalimumab 40 mg s.c. Q2W• Placebo <p>Alle patiënten op achtergrond-MTX</p>	<ul style="list-style-type: none">• Primair eindpunt: ACR20 in week 12• Lichamelijk functioneren (HAQ-DI)• Radiografische progressie (mTSS)• Lage ziekteactiviteit en remissie (SDAI)• Gewrichtsstijfheid in de ochtend
RA-BUILD (24 weken)	cDMARD-IR ³ (684)	<ul style="list-style-type: none">• Olumiant 4 mg 1dd• Olumiant 2 mg 1dd• Placebo <p>Op achtergrond-cDMARD's⁵ indien stabiel op cDMARD bij inclusie in de studie</p>	<ul style="list-style-type: none">• Primair eindpunt: ACR20 in week 12• Lichamelijk functioneren (HAQ-DI)• Lage ziekteactiviteit en remissie (SDAI)• Radiografische progressie (mTSS)• Gewrichtsstijfheid in de ochtend
RA-BEACON (24 weken)	TNF-IR ⁴ (527)	<ul style="list-style-type: none">• Olumiant 4 mg 1dd• Olumiant 2 mg 1dd• Placebo <p>Op achtergrond-cDMARD's⁵</p>	<ul style="list-style-type: none">• Primair eindpunt: ACR20 in week 12• Lichamelijk functioneren (HAQ-DI)• Lage ziekteactiviteit en remissie (SDAI)

Afkortingen: 1dd = eenmaal daags; Q2W = eenmaal per 2 weken; s.c. = subcutaan; ACR = American College of Rheumatology; SDAI = Simplified Disease Activity Index; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; mTSS = modified Total Sharp Score

¹ Patiënten die minder dan 3 doses methotrexaat (MTX) hadden gekregen; naïef voor andere conventionele of biologische DMARD's

² Patiënten die onvoldoende op MTX (+/- andere cDMARD's) hadden gereageerd; biological-naïef

³ Patiënten die onvoldoende hadden gereageerd op ≥ 1 cDMARD of deze niet verdroegen; biological-naïef

⁴ Patiënten die onvoldoende hadden gereageerd op ≥ 1 bDMARD of deze niet verdroegen; inclusief minstens één TNF-remmer

⁵ Meest gebruikte gelijktijdig toegediende cDMARD's waren MTX, hydroxychloroquine, leflunomide en sulfasalazine

Klinische respons

In alle studies hadden alle met Olumiant 4 mg eenmaal daags behandelde patiënten na 12 weken een statistisch significant hogere ACR20, ACR50 en ACR70 in vergelijking met placebo, MTX of adalimumab (zie tabel 4). De tijd tot het intreden van de werkzaamheid was kort voor alle parameters waarbij al in week 1 aanmerkelijk grotere responsen werden gezien. Er werd een continue, duurzame respons waargenomen, waarbij de ACR20/50/70-responsen minstens 2 jaar aanhielden, ook in het langdurige verlengingsonderzoek.

Behandeling met Olumiant 4 mg, alleen of in combinatie met cDMARD's, gaf een aanmerkelijke verbetering van alle individuele ACR-componenten, waaronder het aantal pijnlijke en gezwollen gewrichten, algehele beoordeling door patiënt en arts, HAQ-DI, pijnbeoordeling en CRP in vergelijking met placebo of MTX als monotherapie. In RA-BEAM gaf behandeling met Olumiant in vergelijking met adalimumab een aanmerkelijke verbetering van de algehele beoordelingen door patiënt en arts, HAQ-DI, pijnbeoordeling en CRP bij week 12, 24 en 52.

In placebogecontroleerde onderzoeken, waarin MTX niet was vereist, kregen 501 personen gerandomiseerd naar baricitinib 2 mg of 4 mg MTX als achtergrondbehandeling en 303 personen kregen andere conventionele DMARD's dan MTX (ongeveer de helft met MTX en de helft zonder). De meest gelijktijdig gebruikte DMARD's bij deze personen waren MTX (79 % van de patiënten), hydroxychloroquine (19 %), leflunomide (11 %) en sulfasalazine (9 %). Met betrekking tot werkzaamheid en veiligheid werden er geen relevante verschillen waargenomen in de subgroepen gedefinieerd aan de hand van type gelijktijdig gebruikte DMARD's, in combinatie met baricitinib.

Remissie en lage ziekteactiviteit

In vergelijking met placebo of MTX bereikte een statistisch groter deel van de met Olumiant 4 mg behandelde patiënten bij week 12 en 24 remissie, zoals gedefinieerd door SDAI \leq 3,3 en CDAI \leq 2,8 (tabel 4).

In alle vier studies bereikte in vergelijking met placebo of MTX een significant groter deel van de met Olumiant 4 mg behandelde patiënten bij week 12 en 24 een lage ziekteactiviteit of remissie (DAS28-ESR of DAS28-hsCRP \leq 3,2 en DAS28-ESR of DAS28-hsCRP $<$ 2,6).

Het hogere remissiepercentage in vergelijking met placebo werd al bij week 4 waargenomen. Deze percentages van remissie en lage ziekteactiviteit hielden minstens 2 jaar aan, wanneer de gegevens uit het langdurige verlengingsonderzoek erbij betrokken werden.

Tabel 4: Respons, remissie en lichamelijk functioneren

Studie	RA-BEGIN MTX-naïeve patiënten			RA-BEAM MTX-IR-patiënten			RA-BUILD cDMARD-IR-patiënten			RA-BEACON TNF-IR-patiënten		
	MTX	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	PBO	OLU 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg
N	210	159	215	488	487	330	228	229	227	176	174	177
ACR20:												
Week 12	59 %	79 % ^{***}	77 % ^{***}	40 %	70 % ^{***†}	61 % ^{***}	39 %	66 % ^{***}	62 % ^{***}	27 %	49 % ^{***}	55 % ^{***}
Week 24	62 %	77 % ^{**}	78 % ^{***}	37 %	74 % ^{***†}	66 % ^{***}	42 %	61 % ^{***}	65 % ^{***}	27 %	45 % ^{***}	46 % ^{***}
Week 52	56 %	73 % ^{***}	73 % ^{***}		71 % ^{††}	62 %						
ACR50:												
Week 12	33 %	55 % ^{***}	60 % ^{***}	17 %	45 % ^{***†}	35 % ^{***}	13 %	33 % ^{***}	34 % ^{***}	8 %	20 % ^{**}	28 % ^{***}
Week 24	43 %	60 % ^{**}	63 % ^{***}	19 %	51 % ^{***}	45 % ^{***}	21 %	41 % ^{***}	44 % ^{***}	13 %	23 % [*]	29 % ^{***}
Week 52	38 %	57 % ^{***}	62 % ^{***}		56 % [†]	47 %						
ACR70:												
Week 12	16 %	31 % ^{***}	34 % ^{***}	5 %	19 % ^{***†}	13 % ^{***}	3 %	18 % ^{***}	18 % ^{***}	2 %	13 % ^{***}	11 % ^{**}
Week 24	21 %	42 % ^{***}	40 % ^{***}	8 %	30 % ^{***†}	22 % ^{***}	8 %	25 % ^{***}	24 % ^{***}	3 %	13 % ^{***}	17 % ^{***}
Week 52	25 %	42 % ^{***}	46 % ^{***}		37 %	31 %						
DAS28-hsCRP ≤ 3,2:												
Week 12	30 %	47 % ^{***}	56 % ^{***}	14 %	44 % ^{***†}	35 % ^{***}	17 %	36 % ^{***}	39 % ^{***}	9 %	24 % ^{***}	32 % ^{***}
Week 24	38 %	57 % ^{***}	60 % ^{***}	19 %	52 % ^{***}	48 % ^{***}	24 %	46 % ^{***}	52 % ^{***}	11 %	20 % [*]	33 % ^{***}
Week 52	38 %	57 % ^{***}	63 % ^{***}		56 % [†]	48 %						
DAS28-ESR ≤ 3,2:												
Week 12	15 %	21 %	34 % ^{***}	7 %	24 % ^{***}	21 % ^{***}	7 %	21 % ^{***}	22 % ^{***}	4 %	13 % ^{**}	12 % ^{**}
Week 24	23 %	36 % ^{**}	39 % ^{***}	10 %	32 % ^{***}	34 % ^{***}	10 %	29 % ^{***}	32 % ^{***}	7 %	11 %	17 % ^{**}
Week 52	27 %	36 %	45 % ^{***}		39 %	36 %						
SDAI ≤ 3,3:												
Week 12	6 %	14 % [*]	20 % ^{***}	2 %	8 % ^{***}	7 % ^{***}	1 %	9 % ^{***}	9 % ^{***}	2 %	2 %	5 %
Week 24	10 %	22 % ^{**}	23 % ^{***}	3 %	16 % ^{***}	14 % ^{***}	4 %	17 % ^{***}	15 % ^{***}	2 %	5 %	9 % ^{**}
Week 52	13 %	25 % ^{**}	30 % ^{***}		23 %	18 %						
CDAI ≤ 2,8:												
Week 12	7 %	14 % [*]	19 % ^{***}	2 %	8 % ^{***}	7 % ^{**}	2 %	10 % ^{***}	9 % ^{***}	2 %	3 %	6 %
Week 24	11 %	21 % ^{**}	22 % ^{**}	4 %	16 % ^{***}	12 % ^{***}	4 %	15 % ^{***}	15 % ^{***}	3 %	5 %	9 % [*]
Week 52	16 %	25 % [*]	28 % ^{**}		22 %	18 %						
HAQ-DI minimaal klinisch belangrijk verschil (verlaging van HAQ-DI-score van ≥ 0,30):												
Week 12	60 %	81 % ^{***}	77 % ^{***}	46 %	68 % ^{***}	64 % ^{***}	44 %	60 % ^{***}	56 % ^{**}	35 %	48 % [*]	54 % ^{***}
Week 24	66 %	77 % [*]	74 %	37 %	67 % ^{***†}	60 % ^{***}	37 %	58 % ^{***}	55 % ^{***}	24 %	41 % ^{***}	44 % ^{***}
Week 52	53 %	65 % [*]	67 % ^{**}		61 %	55 %						

NB: het deel van de responders op elk tijdstip gebaseerd op degenen die aanvankelijk naar behandeling waren gerandomiseerd (N). Patiënten die stopten of rescue therapie kregen, werden daarna als non-responders beschouwd.

Afkortingen: ADA = adalimumab; MTX = methotrexaat; OLU = Olumiant; PBO = placebo

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

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

Radiografische respons

Het effect van Olumiant op progressie van structurele gewrichtsschade werd radiografisch geëvalueerd in de studies RA-BEGIN, RA-BEAM en RA-BUILD en beoordeeld aan de hand van de aangepaste

Total Sharp Score (mTSS) en zijn onderdelen, de erosiescore en score voor vernauwing van de gewrichtsspleet.

Behandeling met Olumiant 4 mg leidde tot een statistisch significante remming van de progressie van structurele gewrichtsschade (tabel 5). De analyses van de scores voor erosie en gewrichtsspleetvernauwing waren consistent met de algehele scores. Het deel van de patiënten zonder radiografische progressie (mTSS-verandering ≤ 0) was in week 24 en 52 met Olumiant 4 mg significant hoger dan met placebo.

Tabel 5. Radiografische veranderingen

Studie	RA-BEGIN			RA-BEAM			RA-BUILD		
	MTX-naïeve patiënten			MTX-IR-patiënten			cDMARD-IR-patiënten		
Behandelgroep	MTX	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	PBO ^a	OLU 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg
Aangepaste totale Sharp-score, gemiddelde verandering t.o.v. baseline:									
Week 24	0,61	0,39	0,29*	0,90	0,41***	0,33***	0,70	0,33*	0,15**
Week 52	1,02	0,80	0,40**	1,80	0,71***	0,60***			
Erosiescore, gemiddelde verandering t.o.v. baseline:									
Week 24	0,47	0,33	0,26*	0,61	0,29***	0,24***	0,47	0,30	0,11**
Week 52	0,81	0,55	0,34**	1,23	0,51***	0,42***			
Score gewrichtsspleetvernauwing, gemiddelde verandering t.o.v. baseline:									
Week 24	0,14	0,06	0,03	0,29	0,12**	0,10**	0,23	0,03*	0,04*
Week 52	0,21	0,25	0,06	0,58	0,21***	0,19**			
Deel van de patiënten zonder radiografische progressie^b:									
Week 24	68 %	76 %	81 %**	70 %	81 %***	83 %***	74 %	72 %	80 %
Week 52	66 %	69 %	80 %**	70 %	79 %**	81 %**			

Afkortingen: ADA = adalimumab; MTX = methotrexaat; OLU = Olumiant; PBO = placebo

^a Placebogegevens in week 52 afgeleid op basis van lineaire extrapolatie

^b Geen progressie gedefinieerd als mTSS-verandering ≤ 0 .

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

Lichamelijk functioneren en gezondheidsgerelateerde uitkomsten

Behandeling met Olumiant 4 mg, alleen of in combinatie met cDMARD's, leidde na 12, 24 en 52 weken in vergelijking met alle controlemiddelen (placebo, MTX, adalimumab) tot een aanmerkelijke verbetering van het lichamelijk functioneren gemeten met HAQ-DI. Het percentage van de patiënten met een klinisch significante verbetering ($\text{HAQ-DI} \geq 0,30$) was met Olumiant in week 12 ook hoger dan met placebo of MTX (tabel 4). De verbeteringen werden al in week 1 gezien en hielden in de studies RA-BEGIN en RA-BEAM tot 52 weken aan.

Behandeling met Olumiant 4 mg, alleen of in combinatie met cDMARD's, leidde na 12 weken in vergelijking met alle controlemiddelen (placebo, MTX, adalimumab) tot een aanmerkelijke verbetering van de pijn, gemeten op een visuele analoge schaal van 0-100. De verbeteringen werden al in week 1 gezien en hielden in de studies RA-BEGIN en RA-BEAM tot 52 weken aan.

In RA-BEAM en RA-BUILD leidde behandeling met Olumiant 4 mg in vergelijking met placebo of adalimumab tot een significante verbetering van de gemiddelde duur en ernst van gewrichtsstijfheid in de ochtend, zoals beoordeeld op basis van dagelijks bijgehouden elektronische patiëntendagboeken gedurende 12 weken.

In alle studies was bij met Olumiant behandelde patiënten sprake van een verbetering van de door de patiënt gemelde kwaliteit van leven gemeten met de Short Form (36) Health Survey (SF-36) Physical Component Score en vermoeidheid gemeten met de Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Score (FACIT-F).

Olumiant 4 mg vs. 2 mg

Verschillen in effectiviteit tussen de doses van 4 mg en 2 mg waren het grootst in de bDMARD-IR-populatie (RA-BEACON), waarin statistisch significante verbeteringen in de ACR-componenten van het aantal gezwollen gewrichten, het aantal pijnlijke gewrichten en ESR werden aangetoond voor Olumiant 4 mg in vergelijking met placebo in week 24, maar niet voor Olumiant 2 mg in vergelijking met placebo. Daarnaast trad in zowel RA-BEACON als RA-BUILD de werkzaamheid sneller in en was de omvang van het effect in de groepen met 4 mg over het algemeen groter dan met 2 mg.

In een langdurig verlengingsonderzoek werden patiënten uit de studies RA-BEAM, RA-BUILD en RA-BEACON bij wie aanhoudende lage ziekteactiviteit of remissie ($CDAI \leq 10$) na minstens 15 maanden behandeling met Olumiant 4 mg eenmaal daags werd bereikt, opnieuw 1:1 dubbelblind gerandomiseerd om door te gaan met 4 mg eenmaal daags of met een lagere dosis van 2 mg eenmaal daags. De meeste patiënten behielden een lage ziekteactiviteit of remissie op basis van hun CDAI-score:

- in week 12: 234/251 (93 %) met voortzetting van 4 mg vs. 207/251 (82 %) met verlaging naar 2 mg ($p \leq 0,001$);
- in week 24: 163/191 (85 %) met voortzetting van 4 mg vs. 144/189 (76 %) met verlaging naar 2 mg ($p \leq 0,05$);
- in week 48: 57/73 (78 %) met voortzetting van 4 mg vs. 51/86 (59 %) met verlaging naar 2 mg ($p \leq 0,05$).

Bij de meeste patiënten met verlies van hun lage ziekteactiviteit of remissiestatus na de dosisverlaging, werd ziektecontrole hersteld nadat de dosis weer verhoogd was naar 4 mg.

Atopische dermatitis

De werkzaamheid en veiligheid van baricitinib als monotherapie of in combinatie met topicale corticosteroiden (TCS) werden onderzocht in 3 fase III-gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies met een duur van 16 weken (BREEZE-AD1, -AD2 en -AD7). In de studies werden 1.568 patiënten geïnccludeerd met matige tot ernstige atopische dermatitis, vastgesteld volgens een Investigator's Global Assessment (IGA)-score ≥ 3 , een Eczema Area and Severity Index (EASI)-score ≥ 16 en waarbij ≥ 10 % van het lichaamsoppervlak (BSA) betrokken was. Patiënten die in aanmerking kwamen waren ouder dan 18 jaar en hadden eerder een ontoereikende respons of verdroegen topicale medicatie niet. Het was patiënten toegestaan een rescuebehandeling te krijgen (waaronder topicale of systemische therapie); vanaf dat moment werden zij als non-responders beschouwd. Op baseline van de BREEZE-AD7-studie kregen alle patiënten gelijktijdig topicale corticosteroiden en mochten de patiënten ook topicale calcineurineremmers gebruiken. Alle patiënten die deze studies volbrachten, kwamen in aanmerking om geïnccludeerd te worden in een langdurig verlengingsonderzoek (BREEZE AD-3) voor voortgezette behandeling tot maximaal 2 jaar.

In de fase III-gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie BREEZE-AD4 werd de werkzaamheid van baricitinib in combinatie met topicale corticosteroiden onderzocht gedurende 52 weken bij 463 patiënten met matige tot ernstige AD die faalden op behandeling met ciclosporine, deze niet verdroegen of een contra-indicatie hadden voor behandeling met ciclosporine.

Baselinekarakteristieken

In de placebogecontroleerde fase III-studies (BREEZE-AD1, -AD2, -AD7 en -AD4) was over alle behandelgroepen 37 % vrouw, 64 % Kaukasisch, 31 % Aziatisch en 0,6 % negroïde, en was gemiddelde leeftijd 35,6 jaar. In deze studies had 42 % tot 51 % van de patiënten een IGA op baseline van 4 (ernstige atopische dermatitis), en kreeg 54 % tot 79% van de patiënten eerder systemische behandeling tegen atopische dermatitis. Het gemiddelde van de EASI-score op baseline liep uiteen van 29,6 tot 33,5, de baseline van het wekelijkse gemiddelde van jeuk volgens de NRS liep uiteen van 6,5 tot 7,1, het gemiddelde op baseline van de Dermatology Life Quality Index (DLQI) liep uiteen van 13,6 tot 14,9 en het gemiddelde op baseline van de Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) totale score liep uiteen van 10,9 tot 12,1.

Klinische respons

Monotherapiestudies van 16 weken (BREEZE-AD1, -AD2) en in combinatie met TCS (BREEZE-AD7)

Een significant hoger percentage patiënten gerandomiseerd naar baricitinib 4 mg bereikte op week 16, in vergelijking met placebo, een IGA-respons van 0 of 1 (primaire uitkomstmaat), EASI 75, of een verbetering van jeuk van ≥ 4 punten volgens de NRS (tabel 6). Figuur 1 toont de gemiddelde procentuele verandering van EASI vanaf baseline tot week 16.

Een significant groter aantal patiënten gerandomiseerd naar baricitinib 4 mg bereikte in vergelijking met placebo een verbetering van jeuk ≥ 4 punten volgens de NRS (in de eerste week van de behandeling in BREEZE-AD1 en AD2 en vanaf week 2 in BREEZE-AD7; $p < 0,002$).

De effecten van de behandeling in de subgroepen (gewicht, leeftijd, geslacht, ras, ernst van de ziekte en eerdere behandeling met inbegrip van immunosuppressiva) waren consistent met de resultaten in de algehele studiepopulatie.

Tabel 6. Werkzaamheid van baricitinib op week 16 (FAS^a)

Studie	Monotherapie						Combinatie met TCS		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Behandelgroep	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO + TCS	BARI 2 mg + TCS	BARI 4 mg + TCS
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
IGA 0 of 1, % responders ^{b, c}	4,8	11,4**	16,8**	4,5	10,6**	13,8**	14,7	23,9	30,6**
EASI-75, % responders ^c	8,8	18,7**	24,8**	6,1	17,9**	21,1**	22,9	43,1*	47,7**
Jeuk NRS (≥ 4 punten verbetering), % responders ^{c, d}	7,2	12,0	21,5**	4,7	15,1**	18,7**	20,2	38,1*	44,0**

BARI = baricitinib; PBO = placebo

* statistisch significant vs. placebo zonder aanpassing voor multiplicititeit; ** statistisch significant vs. placebo met aanpassing voor multiplicititeit.

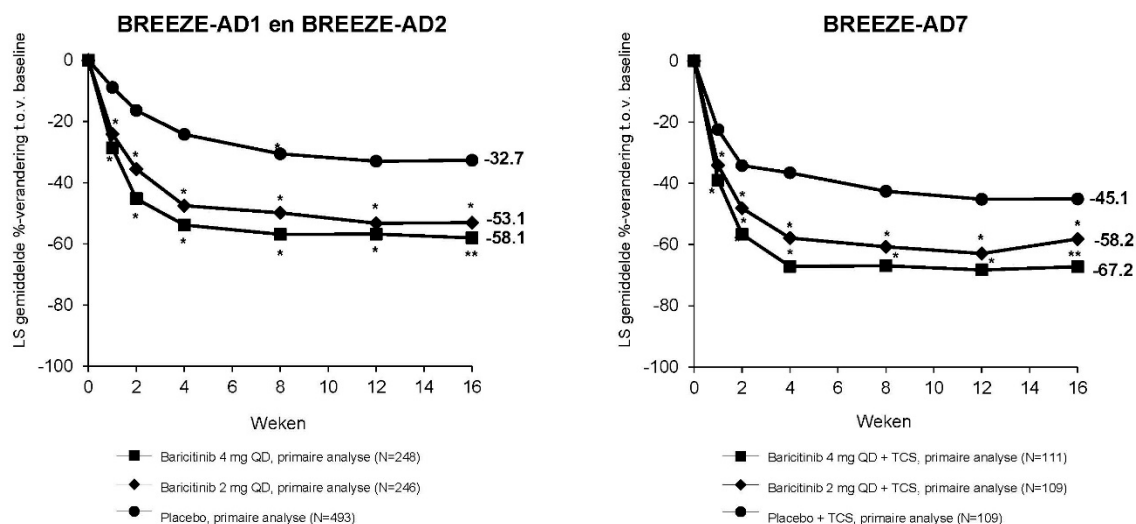
^a Volledige analyseset (FAS) inclusief alle gerandomiseerde patiënten

^b Een responder was gedefinieerd als een patiënt met IGA 0 of 1 (“schoon” of “bijna schoon”) met een reductie van ≥ 2 punten op de 0-4 IGA-schaal.

^c Non-Responder Imputation: patiënten die een rescuebehandeling ontvingen of met ontbrekende gegevens werden beschouwd als non-responders.

^d Getoonde resultaten in de subgroepen van patiënten die voor evaluatie in aanmerking kwamen (patiënten met jeuk ≥ 4 volgens de NRS op baseline).

Figuur 1. Gemiddelde procentuele verandering vanaf baseline van EASI (FAS)^a



LS = kleinste kwadraten; * statistisch significant vs. placebo zonder aanpassing voor multiplicititeit; ** statistisch significant vs. placebo met aanpassing voor multiplicititeit.

^a Volledige analyseset (FAS) inclusief alle gerandomiseerde patiënten. Gegevens verzameld na rescuetherapie of na permanente stopzetting van de studiemedicatie werden beschouwd als ontbrekend. De gemiddelden van de kleinste kwadraten zijn afkomstig uit analyses m.b.v. de MMRM-methode (Mixed Model with Repeated Measures – gemengd model met herhaalde metingen).

Aanhouden van de respons

Om het aanhouden van de respons te onderzoeken kwamen 1.373 personen die gedurende 16 weken in BREEZE-AD1 (N = 541), BREEZE-AD2 (N = 540) en BREEZE-AD7 (N = 292) met baricitinib waren behandeld in aanmerking om te worden geïncludeerd in een langdurig verlengingsonderzoek BREEZE-AD3. Er zijn gegevens beschikbaar van cumulatieve behandeling tot 68 weken voor patiënten uit BREEZE-AD1 en BREEZE-AD2 en van cumulatieve behandeling tot 32 weken voor patiënten uit BREEZE-AD7. Een aanhoudende respons werd waargenomen bij patiënten met ten minste enige respons (IGA 0,1 of 2) na het starten van de behandeling met baricitinib.

Kwaliteit van leven/Patiëntgerapporteerde uitkomsten bij atopische dermatitis

In beide monotherapiestudies (BREEZE-AD1 en BREEZE-AD2) en in de studie met gelijktijdig TCS (BREEZE-AD7) zorgde baricitinib 4 mg op week 16 in vergelijking met placebo voor een significante verbetering van de patiëntgerapporteerde uitkomsten, waaronder jeuk volgens de NRS, slaap (ADSS), pijn op de huid (NRS voor pijn op de huid), kwaliteit van leven (DLQI) en verschijnselen van angst en depressie (HADS), die niet waren gecorrigeerd voor multiplicititeit (zie tabel 7).

Tabel 7. Resultaten van kwaliteit van leven/patiëntgerapporteerde uitkomsten van monotherapie met baricitinib en baricitinib in combinatie met TCS op week 16 (FAS)^a

Studie	Monotherapie						Combinatie met TCS		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Behandelgroep	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO + TCS	BARI 2 mg + TCS	BARI 4 mg + TCS
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
ADSS onderdeel 2 ≥ 2 punten verbetering, % responders ^{c,d}	12,8	11,4	32,7*	8,0	19,6	24,4*	30,6	61,5*	66,7*
Verandering in gemiddelde van NRS voor pijn op de huid, (SF) ^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)
Verandering in gemiddelde van DLQI, (SF) ^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)
Verandering in gemiddelde van HADS, (SF) ^b	-1,22 (0,48)	-3,22* (0,58)	-3,56* (0,52)	-1,25 (0,57)	-2,82 (0,66)	-3,71* (0,62)	-3,18 (0,56)	-4,75* (0,54)	-5,12* (0,54)

BARI = baricitinib; PBO = placebo

*statistisch significant vs. placebo zonder aanpassing voor multiplicititeit; ** statistisch significant vs. placebo met aanpassing voor multiplicititeit.

^a Volledige analyseset (FAS) inclusief alle gerandomiseerde patiënten.

^b Getoonde resultaten zijn de kleinste kwadraten van de gemiddelde verandering t.o.v. baseline (SF). Verzamelde gegevens na rescuebehandeling of na permanent stopzetten van de studiemedicatie werden beschouwd als ontbrekend. De gemiddelden van de kleinste kwadraten zijn afkomstig uit analyses volgens de MMRM-methode (Mixed Model with Repeated Measures – gemengd model met herhaalde metingen).

^c ADSS onderdeel 2: aantal keer wakker worden tijdens de nacht als gevolg van jeuk

^d Non-Responder Imputation: patiënten die een rescuebehandeling ontvingen of met ontbrekende gegevens werden beschouwd als non-responders. Getoonde resultaten in de subgroepen van patiënten die voor evaluatie in aanmerking kwamen (patiënten met ADSS onderdeel 2 ≥ 2 op baseline).

Klinische respons bij patiënten met ervaring of met een contra-indicatie voor behandeling met ciclosporine (BREEZE-AD4-studie)

In totaal werden 463 patiënten geïncludeerd die eerder faalden op oraal ciclosporine (n = 173) of dit niet verdroegen (n = 75) of die een contra-indicatie voor ciclosporine hadden (n = 126). Het primaire eindpunt was het aantal patiënten die EASI-75 bereikten op week 16. De primaire en sommige van de meest belangrijke secundaire eindpunten op week 16 zijn samengevat in tabel 8.

Tabel 8: Werkzaamheid van baricitinib in combinatie met TCS^a op week 16 in BREEZE-AD4 (FAS)^b

Onderzoek	BREEZE-AD4		
	PBO ^a	BARI 2 mg ^a	BARI 4 mg ^a
Behandelgroep			
N	93	185	92
EASI-75, % responders ^c	17,2	27,6	31,5**
IGA 0 of 1, % responders ^{c, e}	9,7	15,1	21,7*
Jeuk volgens de NRS (≥ 4 punten verbetering), % responders ^{c, f}	8,2	22,9*	38,2**
Verandering in het gemiddelde van DLQI (SF) ^d	-4,95 (0,752)	-6,57 (0,494)	-7,95* (0,705)

BARI = baricitinib, PBO = placebo

*statistisch significant vs. placebo zonder aanpassing voor multiplicititeit; ** statistisch significant vs. placebo met aanpassing voor multiplicititeit.

^a Alle patiënten kregen gelijktijdig therapie met topicale corticosteroiden en de patiënten mochten topicale calcineurineremmers gebruiken.

^b Volledige analyseset (FAS) betreft alle gerandomiseerde patiënten.

^c Non-Responder Imputation: patiënten die een rescuebehandeling ontvingen of met ontbrekende gegevens werden beschouwd als non-responders.

^d Verzamelde gegevens na rescuebehandeling of na permanent stopzetten van de studiemedicatie werden beschouwd als ontbrekend. De gemiddelden van de kleinste kwadraten zijn afkomstig uit analyses volgens de MMRM-methode (Mixed Model with Repeated Measures – gemengd model met herhaalde metingen).

^e Een responder werd gedefinieerd als een patiënt met IGA 0 of 1 (“schoon” of “bijna schoon”) met een vermindering van ≥ 2 punten op een 0-4 IGA-schaal

^f Getoonde resultaten in subsets patiënten die in aanmerking komen voor evaluatie (patiënten met jeuk ≥ 4 op baseline, volgens de NRS).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Olumiant in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met chronische idiopathische artritis en atopische dermatitis (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening van baricitinib werd in het therapeutische doseringsbereik een dosisproportionele verhoging van de systemische blootstelling waargenomen. De farmacokinetiek van baricitinib is lineair in de tijd.

Absorptie

Na orale toediening wordt baricitinib snel geabsorbeerd met een mediane t_{max} van ongeveer 1 uur (bereik 0,5 - 3,0 u) en een absolute biologische beschikbaarheid van ongeveer 79 % (CV = 3,94 %). Inname van voedsel leidde tot een verlaging van de blootstelling met maximaal 14 %, een verlaging van de C_{max} met maximaal 18 % en een vertraging van de t_{max} met 0,5 uur. Toediening bij een maaltijd ging niet gepaard met een klinisch relevant effect op de blootstelling.

Distributie

Het gemiddelde verdelingsvolume na intraveneuze infusie was 76 liter, waaruit blijkt dat baricitinib naar de weefsels wordt gedistribueerd. Baricitinib wordt voor ongeveer 50 % aan plasma-eiwitten gebonden.

Biotransformatie

De metabolisering van baricitinib wordt gemedieerd door CYP3A4, waarbij voor minder dan 10 % van de dosis biotransformatie is vastgesteld. In het plasma waren geen metabolieten kwantificeerbaar. In een klinisch farmacologisch onderzoek werd baricitinib overwegend als onveranderde werkzame stof uitgescheiden in de urine (69 %) en feces (15 %) en er werden slechts 4 minder belangrijke oxidatieve metabolieten geïdentificeerd (3 in urine; 1 in feces) die ongeveer 5 % en 1 % van de dosis vertegenwoordigden. *In vitro* is baricitinib een substraat voor CYP3A4, OAT3, Pgp, BCRP en MATE2-K, en is mogelijk een klinisch relevante remmer van de transporter OCT1, (zie rubriek 4.5). Baricitinib is bij klinisch relevante concentraties geen remmer van de transporters OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 en MATE2-K.

Eliminatie

Renale eliminatie door glomerulaire filtratie en actieve secretie via OAT3, Pgp, BCRP en MATE2-K is het belangrijkste mechanisme voor de klaring van baricitinib. In een klinisch farmacologisch onderzoek werd ongeveer 75 % van de toegediende dosis met de urine uitgescheiden, terwijl ongeveer 20 % van de dosis met de feces werd uitgescheiden.

De gemiddelde schijnbare klaring (CL/F) en halfwaardetijd bij patiënten met reumatoïde artritis was respectievelijk 9,42 l/u (CV = 34,3 %) en 12,5 uur (CV = 27,4 %). In vergelijking met gezonde proefpersonen zijn bij proefpersonen met reumatoïde artritis de C_{max} en AUC in de steady state respectievelijk 1,4 en 2,0 maal hoger.

De gemiddelde schijnbare klaring (CL/F) en halfwaardetijd bij patiënten met atopische dermatitis was respectievelijk 11,2 l/u (CV = 33,0 %) respectievelijk 12,9 uur (CV = 36,0 %). Steady state- C_{max} en AUC bij patiënten met atopische dermatitis zijn 0,8 keer van die zoals waargenomen bij reumatoïde artritis.

Nierfunctiestoornissen

De nierfunctie bleek een aanzienlijke invloed te hebben op de blootstelling aan baricitinib. De gemiddelde verhoudingen van de AUC bij patiënten met lichte en matige nierfunctiestoornis tot patiënten met een normale nierfunctie zijn respectievelijk 1,41 (90 %-BI: 1,15-1,74) en 2,22 (90 % BI: 1,81-2,73). De gemiddelde verhoudingen van de C_{max} bij patiënten met lichte en matige nierfunctiestoornis tot patiënten met een normale nierfunctie zijn respectievelijk 1,16 (90 % BI: 0,92-1,45) en 1,46 (90 % BI: 1,17-1,83). Zie rubriek 4.2 voor dosisaanbevelingen.

Leverfunctiestoornissen

Er was bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van baricitinib. Het gebruik van baricitinib is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Ouderen

Leeftijd \geq 65 jaar of \geq 75 jaar heeft geen invloed op de blootstelling aan baricitinib (C_{max} en AUC).

Pediatrische patiënten

De veiligheid, effectiviteit en farmacokinetiek zijn nog niet vastgesteld bij een pediatrische populatie (zie rubriek 4.2).

Andere intrinsieke factoren

Lichaamsgewicht, geslacht, ras en etniciteit hadden geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van baricitinib. De gemiddelde effecten van intrinsieke factoren op PK-parameters (AUC en C_{max}) vielen over het algemeen binnen de PK-variabiliteit van baricitinib tussen proefpersonen. Daarom is op basis van deze patiëntfactoren geen aanpassing van de dosis nodig.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Bij muizen, ratten en honden werd verlaging van het aantal lymfocyten, eosinofielen en basofielen en ook lymfoïde depletie in organen/weefsels van het immuunsysteem waargenomen. Opportunistische infecties in verband met demodicose (schurft) werden bij honden waargenomen bij blootstellingen die ongeveer 7 maal hoger waren dan die bij mensen. Bij muizen, ratten en honden werd bij blootstellingen die ongeveer 6 tot 36 maal hoger waren dan die bij mensen, verlaging van de parameters voor rode bloedcellen waargenomen. Bij sommige honden en ook bij controledieren werd met lage incidentie degeneratie van de sternale groeischijf waargenomen, maar met een dosiseffectverband voor wat betreft de ernst. Het is op dit moment niet bekend of dit klinisch relevant is.

In een onderzoek naar reproductietoxicologie bij ratten en konijnen bleek baricitinib de foetale groei /het foetale gewicht te verlagen en skeletmisvormingen te veroorzaken (bij blootstellingen die respectievelijk ongeveer 10 en 39 maal hoger waren dan die bij mensen). Er werden op basis van de AUC geen foetale effecten waargenomen bij blootstellingen die 2 maal hoger waren dan die bij mensen.

In een gecombineerd onderzoek naar fertiliteit bij mannetjes/wijfjesratten verminderde baricitinib de algehele paringsprestaties (verminderde fertiliteits- en bevruchtingsindices). Bij wijfjesratten was er een verlaagd aantal corpora lutea en innestelingsplaatsen, een verhoogd pre-implantatieverlies en/of ongunstige effecten op de intra-uteriene overleving van de embryo's. Omdat er geen effecten op de spermatogenese waren (histopathologisch beoordeeld) of semen/sperma-eindpunten bij mannetjesratten, waren de verminderde algehele paringsprestaties waarschijnlijk het gevolg van deze effecten bij de wijfjes.

Baricitinib werd gevonden in de melk van zogende ratten. In een pre- en postnatale ontwikkelingsstudie werd een lager gewicht van de pups en een verlaagde postnatale overleving waargenomen bij blootstellingen die respectievelijk 4 en 21 maal hoger waren dan die bij mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkernen

- microkristallijne cellulose
- croscarmellosenatrium
- magnesiumstearaat
- mannitol

Filmomhulling

- ijzeroxide rood (E172)
- lecithine (soja) (E322)
- macrogol
- poly (vinylalcohol)
- talk
- titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polyvinylchloride/polyethyleen/polychloortrifluorethyleen - aluminium blisters in doosjes met 14, 28, 35, 56, 84 of 98 filmomhulde tabletten.

Polyvinylchloride/aluminium/georiënteerd polyamide - aluminium geperforeerde eenheidsblisters in doosjes van 28 x 1 of 84 x 1 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Olumiant 2 mg filmomhulde tabletten

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 filmomhulde tabletten

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 februari 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
 - steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder dient in iedere lidstaat vóór de lancering van Olumiant met de nationale registratieautoriteit overeenstemming te bereiken over de inhoud en de opzet van het voorlichtingsmateriaal, waaronder de communicatiemedia, distributiemodaliteiten en alle andere aspecten van het programma, .

De belangrijkste doelstellingen van het programma zijn om de voorschrijvers bewust te maken van het risico dat met het gebruik van het product geassocieerd is en om specifieke risicoverlagende maatregelen onder de aandacht te brengen die voor en tijdens behandeling met Olumiant genomen moeten worden.

De vergunninghouder zal zich ervan verzekeren dat in elke lidstaat waar Olumiant op de markt wordt gebracht, alle zorgverleners die naar verwachting Olumiant gaan voorschrijven, voorzien worden van het voorlichtingsmateriaal voor de arts, dat het volgende dient te bevatten:

- samenvatting van de productkenmerken,
- patiëntenbijsluiter inclusief de waarschuwingskaart voor patiënten,
- de richtlijn voor zorgverleners om advisering aan de patiënt te ondersteunen,
- extra waarschuwingskaarten voor patiënten.

De richtlijn voor zorgverleners dient de volgende belangrijke elementen te bevatten:

- Dat Olumiant het mogelijke risico op infecties verhoogt. Patiënten dienen geïnstrueerd te worden onmiddellijk medische hulp te zoeken als er zich klachten of symptomen voordoen die kunnen wijzen op een infectie.
- Dat met gebruik van Olumiant gestopt dient te worden in geval van een infectie met herpes zoster of enige andere infectie die niet reageert op de standaardbehandeling, totdat deze verdwenen is. Patiënten dienen kort voor of tijdens de behandeling met Olumiant niet gevaccineerd te worden met levende verzwakte vaccins.
- Voorschrijver dienen patiënten te controleren op virale hepatitis alvorens met Olumiant te beginnen. Ook actieve tuberculose dient uitgesloten te zijn.
- Dat gebruik van Olumiant is geassocieerd met hyperlipidemie; voorschrijvers dienen de lipidenparameters van patiënten te controleren en de hyperlipidemie te behandelen als deze wordt ontdekt.
- Dat voorvallen van diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie (LE) gemeld zijn bij patiënten die Olumiant kregen. Olumiant moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met risicofactoren voor DVT/LE. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om onmiddellijk medische hulp in te schakelen bij tekenen en verschijnselen van DVT/PE.
- Dat Olumiant gecontra-indiceerd is bij zwangerschap omdat preklinische data een verminderde foetale groei en misvormingen lieten zien. Artsen dienen vrouwen die zwanger kunnen worden, te adviseren anticonceptie toe te passen tijdens de behandeling en gedurende een week na het beëindigen ervan. Als een zwangerschap wordt gepland, dient gestopt te worden met de behandeling met Olumiant.
- Het doel en het gebruik van de waarschuwingskaart voor patiënten.

De **waarschuwingskaart voor patiënten** dient de volgende belangrijke boodschappen te bevatten:

- Dat behandeling met Olumiant de kans op infecties en virale reactivatie kan verhogen.
- Teken en symptomen van infecties waaronder algemene symptomen en met name teken en symptomen van tuberculose en herpes zoster; en een waarschuwing aan patiënten onmiddellijk medische hulp in te roepen als er zich klachten en symptomen van een infectie voordoen.
- Dat Olumiant niet gebruikt moet worden tijdens zwangerschap en dat vrouwen hun arts moeten informeren zodra zij zwanger worden (of willen worden).
- Dat het nodig kan zijn dat de patiënt tijdens de behandeling het cholesterolgehalte laat controleren.
- Dat Olumiant een bloedstolsel in het been kan veroorzaken dat zich naar de longen kan verplaatsen; een beschrijving van de teken en verschijnselen wordt gegeven, met een waarschuwing voor de patiënt om onmiddellijk medische hulp in te schakelen als er teken en verschijnselen optreden die een bloedstolsel doen vermoeden.
- Contactgegevens van de voorschrijver.
- Dat de patiënt altijd de waarschuwingskaart voor patiënten bij zich moet hebben en deze aan andere bij zijn/haar behandeling betrokken zorgverleners moet tonen.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOSJES VOOR FILMOMHULDE TABLETTEN 2 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Olumiant 2 mg filmomhulde tabletten
baricitinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 2 mg baricitinib

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
35 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
84 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten
28 x 1 filmomhulde tabletten
84 x 1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter

QR-code in te voegen+ www.olumiant.eu

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Olumiant 2 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

**NIET-GEPERFOREERDE KALENDERBLISTERVERPAKKINGEN VOOR
FILMOMHULDE TABLETTEN 2 MG**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Olumiant 2 mg tabletten
baricitinib

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

Lilly

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

ma
di
woe
don
vrij
zat
zon

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

GEPERFOREERDE BLISTERVERPAKKINGEN VOOR EENHEIDSAFLEVERING VAN FILMOMHULDE TABLETTEN 2 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Olumiant 2 mg tabletten
baricitinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Lilly

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOSJES VOOR FILMOMHULDE TABLETTEN 4 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Olumiant 4 mg filmomhulde tabletten
baricitinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 4 mg baricitinib

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
35 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
84 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten
28 x 1 filmomhulde tabletten
84 x 1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter

QR-code in te voegen+ www.olumiant.eu

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Olumiant 4 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

NIET-GEPERFOREERDE KALENDERBLISTERVERPAKKINGEN VOOR FILMOMHULDE TABLETTEN 4 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Olumiant 4 mg tabletten
baricitinib

2. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Lilly

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

ma
di
woe
don
vrij
zat
zon

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

GEPERFOREERDE BLISTERVERPAKKINGEN VOOR EENHEIDSAFLEVERING VAN FILMOMHULDE TABLETTEN 4 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Olumiant 4 mg tabletten
baricitinib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Lilly

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: Informatie voor de patiënt

Olumiant 2 mg filmomhulde tabletten Olumiant 4 mg filmomhulde tabletten baricitinib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Olumiant en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Olumiant en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Olumiant bevat de werkzame stof baricitinib. Het behoort tot de groep geneesmiddelen die januskinaseremmers worden genoemd, die ontstekingen helpen verminderen.

Reumatoïde artritis

Olumiant wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met matige tot ernstige reumatoïde artritis, een ontstekingsaandoening van de gewrichten, als eerdere behandeling niet goed genoeg werkzaam was of niet verdragen werd. Olumiant kan alleen of samen met bepaalde andere geneesmiddelen worden gebruikt, zoals methotrexaat.

Olumiant werkt door de activiteit te verminderen van een enzym in het lichaam dat 'januskinase' wordt genoemd en dat een rol speelt bij ontsteking. Door de activiteit van dit enzym te verlagen, helpt Olumiant de pijn, stijfheid en zwelling in uw gewrichten en vermoeidheid te verminderen en helpt het om schade aan het bot en kraakbeen in de gewrichten te vertragen. Deze effecten kunnen u helpen uw dagelijkse activiteiten beter te verrichten en waardoor ze de kwaliteit van leven van patiënten met reumatoïde artritis verbeteren.

Atopische dermatitis

Olumiant wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met matige tot ernstige atopische dermatitis, ook bekend als constitutioneel eczeem. Olumiant kan worden gebruikt met geneesmiddelen voor eczeem die u op de huid aanbrengt, of kan alleen worden gebruikt.

Olumiant werkt door de activiteit te verminderen van een enzym in het lichaam dat 'januskinase' wordt genoemd en dat een rol speelt bij ontsteking. Door de activiteit van dit enzym te verlagen, helpt Olumiant de conditie van de huid te verbeteren en jeuk te verminderen. Daarnaast helpt Olumiant slaapstoornissen (als gevolg van jeuk) te verbeteren en uw algehele kwaliteit van leven. Van Olumiant

is tevens aangetoond dat het symptomen verbetert zoals pijn op de huid en angst en depressie die met atopische dermatitis in verband worden gebracht.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent zwanger of denkt zwanger te zijn.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem vóór en tijdens de behandeling met dit middel contact op met uw arts of apotheker, als u:

- een infectie heeft of vaak infecties krijgt. Als u verschijnselen krijgt zoals koorts, wondjes, het gevoel dat u vermoeider bent dan anders of gebitsproblemen, overleg dan met uw arts want dit kunnen tekenen van een infectie zijn. Olumiant kan het vermogen van uw lichaam om infecties te bestrijden verminderen en kan een bestaande infectie erger maken of de kans vergroten dat u een nieuwe infectie krijgt;
- tuberculose heeft of eerder heeft gehad. Het kan nodig zijn dat u op tuberculose moet worden gecontroleerd voordat u Olumiant krijgt. Als u tijdens behandeling met Olumiant aanhoudende hoest, koorts, nachtelijk zweten en gewichtsverlies krijgt, overleg dan met uw arts omdat dit tekenen van tuberculose kunnen zijn;
- een herpesinfectie (gordelroos) heeft gehad, omdat dit door Olumiant terug kan komen. Als u tijdens behandeling met Olumiant pijnlijke huiduitslag met blaren krijgt, overleg dan met uw arts omdat dit een teken van gordelroos kan zijn;
- hepatitis B of C heeft of eerder heeft gehad;
- u gevaccineerd gaat worden. U mag tijdens gebruik van Olumiant bepaalde (levende) vaccins niet krijgen;
- kanker heeft, omdat uw arts zal moeten besluiten of u nog steeds Olumiant kunt krijgen;
- een slechte leverfunctie heeft.
- eerder bloedstolsels in de aderen van uw benen (diepe veneuze thrombose) of longen (longembolie) heeft gehad. Neem contact op met uw arts als u een pijnlijk gezwollen been of pijn op de borst krijgt of kortademig wordt, omdat dit tekenen kunnen zijn van bloedstolsels in de aderen.
- diverticulitis (een type ontsteking van de dikke darm) of zweren in de maag of darmen heeft gehad (zie rubriek 4)

Neem onmiddellijk contact op met een arts als een van de volgende ernstige bijwerkingen optreedt:

- beklemd gevoel op de borst
- piepende ademhaling
- ernstige duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd
- opzwellen van de lippen, tong of keel
- netelroos (jeuk of huiduitslag)
- ernstige buikpijn, met name in combinatie met koorts, misselijkheid en braken

Het kan zijn dat u voor of tijdens het gebruik van Olumiant bloedonderzoek moet laten doen om na te gaan of u een laag aantal rode bloedcellen (bloedarmoede), laag aantal witte bloedcellen (neutropenie of lymfopenie), verhoogde bloedvetten (cholesterol) of verhoogde concentraties leverenzymen heeft, om er zeker van te zijn dat de behandeling met Olumiant geen problemen veroorzaakt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Olumiant is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar omdat er geen informatie is over het gebruik in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Olumiant nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Vertel het uw arts of apotheker met name als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt voordat u dit middel inneemt:

- probenecide (voor jicht), omdat dit geneesmiddel de concentratie Olumiant in uw bloed kan verhogen. Als u probenecide gebruikt, is de aanbevolen dosis Olumiant 2 mg eenmaal per dag;
- injecteerbare geneesmiddelen tegen reuma;
- injecteerbare geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken, daarbij inbegrepen de zogenaamde specifieke biologische (antilichaam)behandelingen
- geneesmiddelen die gebruikt worden om de immunreactie van uw lichaam te reguleren, zoals azathioprine, tacrolimus of ciclosporine;
- andere geneesmiddelen die tot de groep van de januskinaseremmers behoren, zoals ruxolitinib.
- geneesmiddelen die het risico op diverticulitis kunnen vergroten, zoals niet-steroïde ontstekingsremmers (meestal gebruikt voor de behandeling van pijnlijke en/of ontstekingsaandoeningen van de spieren of gewrichten) en/of opioïden (gebruikt voor de behandeling van ernstige pijn) en/of corticosteroiden (meestal gebruikt voor de behandeling van ontstekingsaandoeningen) (zie rubriek 4).

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Tijdens behandeling met Olumiant en tot minstens één week na de laatste behandeling met Olumiant moet u een effectieve methode van anticonceptie gebruiken om te voorkomen dat u zwanger wordt. Als u zwanger wordt, moet u dat tegen uw arts zeggen, omdat Olumiant niet tijdens de zwangerschap mag worden gebruikt.

U mag Olumiant niet gebruiken terwijl u borstvoeding geeft omdat het onbekend is of dit geneesmiddel in de moedermelk terechtkomt. U en uw arts moeten besluiten of u borstvoeding geeft of Olumiant gebruikt. U mag niet beide doen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Olumiant heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Olumiant bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per tablet, dit betekent in essentie “natriumvrij”.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

De behandeling moet worden gestart door een arts met ervaring in het vaststellen en behandelen van uw aandoening. Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Reumatoïde artritis

De aanbevolen dosering is 4 mg eenmaal per dag. Uw arts kan u een lagere dosis van 2 mg eenmaal per dag geven, vooral als u ouder bent dan 75 jaar of als u een hogere kans op infecties heeft. Als het geneesmiddel goed werkt, kan uw arts besluiten de dosis te verlagen.

Als uw nieren minder goed werken, is de aanbevolen dosis Olumiant 2 mg eenmaal per dag.

Atopische dermatitis

De aanbevolen dosering is 4 mg eenmaal per dag. Uw arts kan u een lagere dosis van 2 mg eenmaal per dag geven, met name als u ouder bent dan 75 jaar of als u een hogere kans op infecties heeft. Als het geneesmiddel goed werkt, kan uw arts besluiten de dosis te verlagen.

Als uw nieren minder goed werken, is de aanbevolen dosis Olumiant 2 mg eenmaal per dag.

Olumiant is voor oraal gebruik. U moet uw tablet met wat water doorslikken.

U kunt de tabletten met of zonder voedsel innemen. Om u eraan te herinneren Olumiant in te nemen, vindt u het misschien gemakkelijker om het elke dag op hetzelfde tijdstip in te nemen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer Olumiant heeft ingenomen dan zou mogen, neem dan contact op met uw arts. Het kan zijn dat u enkele van de bijwerkingen krijgt die in rubriek 4 beschreven worden.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Als u een dosis vergeet, neem deze dan in zodra u eraan denkt.
- Als u een hele dag uw dosis vergeet, sla de gemiste dosis dan gewoon over en neem op de volgende dag niet meer dan één dosis in, precies zoals anders.
- Neem geen dubbele dosis om een tablet in te halen.

Als u stopt met het gebruik van Olumiant

Stop niet met het gebruik van Olumiant tenzij uw arts u dat zegt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Infecties zoals gordelroos, die bij 1 op de 10 mensen kunnen voorkomen:

Als u de volgende verschijnselen krijgt, zeg dit dan direct aan uw arts of roep medische hulp in; het kunnen verschijnselen van gordelroos (herpes zoster) zijn:

- pijnlijke huiduitslag met blaren en koorts (dit kwam zeer zelden voor bij atopische dermatitis)

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen):

- keel- en neusinfecties
- hoge concentraties bloedvet (cholesterol), aangetoond in bloedonderzoek

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 op de 10 mensen):

- koortsuitslag (herpes simplex)
- infectie waardoor u misselijk wordt of diarree krijgt (gastro-enteritis)
- urineweginfectie
- longontsteking (dit kwam soms voor bij atopische dermatitis)
- hoog aantal bloedplaatjes (cellen die een rol spelen bij de bloedstolling), aangetoond in bloedonderzoek (dit kwam soms voor bij atopische dermatitis)
- hoofdpijn
- misselijkheid (dit kwam soms voor bij atopische dermatitis)
- maagpijn
- hoge concentraties leverenzymen, aangetoond in bloedonderzoek (dit kwam soms voor bij atopische dermatitis)
- huiduitslag

- acne (dit kwam soms voor bij reumatoïde artritis)
- hogere concentratie van een enzym dat creatinekinase wordt genoemd, aangetoond in bloedonderzoek (dit kwam soms voor bij reumatoïde artritis)

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 op de 100 mensen):

- laag aantal witte bloedcellen (neutrofielen), aangetoond in bloedonderzoek
- hoge concentraties bloedvet (triglyceriden), aangetoond in bloedonderzoek
- gewichtstoename
- opzwellen van het gezicht
- netelroos
- bloedstolsels in de bloedvaten van de longen
- bloedstolsels in de aderen van de benen of bekken, diepe veneuze trombose genoemd (DVT)
- diverticulitis (pijnlijke ontsteking van zakjes in de darmwand)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het [Nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [Aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doordrukstrip en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De **werkzame** stof in dit middel is baricitinib. Elke tablet bevat 2 of 4 milligram baricitinib.
- De **andere** stoffen in dit middel zijn: microkristallijne cellulose, croscarmellosenatrium, magnesiumstearaat, mannitol, ijzeroxide rood (E172), lecithine (soja) (E322), macrogol, poly (vinylalcohol), talk en titaandioxide (E171).

Hoe ziet Olumiant eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Olumiant 2 mg filmomhulde tabletten zijn lichtroze, langwerpige tabletten, met aan de ene zijde “Lilly” en aan de andere zijde “2”.

Olumiant 4 mg filmomhulde tabletten zijn medium roze, ronde tabletten, met aan de ene zijde “Lilly” en aan de andere zijde “4”.

De tabletten zijn afgerond en hebben een uitholling aan de zijkant zodat u ze makkelijker kunt oppakken.

Olumiant 2 mg en 4 mg zijn beschikbaar in blisterverpakkingen van 14, 28, 35, 56, 84 en 98 tabletten in kalenderblisterverpakkingen en 28 x 1 en 84 x 1 tablet in geperforeerde

eenheidsblisterverpakkingen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederland.

Fabrikant: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spanje.

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: + 32-(0)1 580 00 10

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46 0 8 7378800

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

QR-code in te voegen+ www.olumiant.eu

Verwijder dit deel van de bijsluiter en houd het bij u.

**Informatie voor patiënten over OLUMIANT
(baricitinib)**

**Dit document bevat belangrijke informatie
waar u voor en tijdens behandeling met
Olumiant van op de hoogte moet zijn.**

Houd deze informatie bij u en toon deze aan
andere zorgverleners die betrokken zijn bij uw
medische zorg of behandeling.

Uw naam:

Naam arts (die Olumiant heeft voorgeschreven):

Telefoonnummer arts:

Zwangerschap:

- Gebruik Olumiant niet als u zwanger bent of denkt dat u zwanger bent.
- Gebruik effectieve anticonceptie terwijl u Olumiant gebruikt (en tot 1 week erna als u met de behandeling stopt)
- Als u zwanger wordt (of wilt worden), zeg dat dan direct aan uw arts

Infecties:

Olumiant kan bestaande infecties erger maken of de kans verhogen dat u een nieuwe infectie krijgt of de kans op virale reactivatie verhogen.

Informeer uw arts onmiddellijk als u verschijnselen van infectie krijgt, zoals:

- koorts, wondjes, zich vermoeider voelen dan gebruikelijk of gebitsproblemen;
- een hoest die niet weggaat, 's nachts zweten en gewichtsverlies. Dit kunnen verschijnselen zijn van tuberculose (een infectie aan de longen);
- een pijnlijke huiduitslag met blaartjes. Dit kan een teken zijn van een infectie met herpes zoster.

Bloedvet:

- Tijdens het gebruik van Olumiant kan de arts het vetgehalte in uw bloed (bijv. cholesterol) controleren.

Bloedstolsels

Olumiant kan een aandoening veroorzaken waarbij zich een bloedstolsel vormt in uw been dat zich naar uw longen kan verplaatsen. Licht onmiddellijk uw arts in als u één van de volgende verschijnselen ervaart:

- Zwelling of pijn in een been
- Warm gevoel of roodheid van een been
- Onverwacht tekort aan adem
- Snelle ademhaling
- Pijn op de borst

BIJLAGE IV

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
VOORWAARDEN
VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor baricitinib, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen, is gevraagd om de frequentie van bijwerkingen (AEs) en ernstige bijwerkingen (SAEs) in klinisch onderzoek van baricitinib te analyseren, afhankelijk van de dosering (≤ 2 mg/dag of ≥ 4 mg/dag) in klinische studies bij RA, met een kortere (tot 16 weken) en langere duur (meer dan 16 weken), en gezamenlijk in klinische studies bij verscheidene indicaties. In de verlengde 2 mg vs. 4 mg-analyseset die is overgelegd was de Exposure Adjusted Incidence Rate (EAIR) voor elk hepatisch Standardized MedDRA Query (SMQ)-voorzval hoger in de 4 mg-groep (5.1) dan in de 2 mg-groep (3.1). Gebaseerd op “Friedman LS: Approach to the patient with abnormal liver biochemical and function tests. Uptodate.com (19 August 2020)”, en in het licht van de overgelegde gegevens, was het PRAC van mening dat het effect van baricitinib op de activiteit van ALT en AST in het bloed gerelateerd lijkt te zijn aan de dosering en deed een aanbeveling voor een update van de bewoordingen betreffende “Verhogingen van de levertransaminasen” in rubriek 4.4 van de SmPC om aan te geven dat dit effect dosisafhankelijk is, en overeenkomstig hiermee rubriek 4.8 van de SmPC betreffende “Verhogingen van de levertransaminasen”. Het PRAC concludeerde dat de productinformatie voor geneesmiddelen die baricitinib bevatten hierop moet worden aangepast.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor baricitinib is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van de geneesmiddelen die baricitinib bevatten ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.