

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Olumiant 2 mg comprimidos revestidos por película

Olumiant 4 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Olumiant 2 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 2 mg de baricitinib.

Olumiant 4 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 4 mg de baricitinib.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Olumiant 2 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos oblongos de cor rosa pálido, com 9,0 x 7,5 mm de dimensão, gravados com “Lilly” numa das faces e “2” na outra.

Olumiant 4 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos redondos, cor de rosa, com 8,5 mm, gravados com “Lilly” numa das faces e “4” na outra.

Os comprimidos têm uma zona côncava em cada uma das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Artrite reumatóide

Olumiant é indicado para tratamento da artrite reumatóide ativa moderada a grave em doentes adultos com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais antirreumáticos modificadores da doença. Olumiant pode ser usado em monoterapia ou em associação com metotrexato (ver secções 4.4, 4.5 e 5.1 sobre os dados disponíveis relativamente a diferentes associações).

Dermatite atópica

Olumiant é indicado para tratamento da dermatite atópica moderada a grave em doentes adultos elegíveis para terapêutica sistémica.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado por médicos experientes no diagnóstico e tratamento das patologias para as quais Olumiant é indicado.

Posologia

Artrite reumatóide

A dose recomendada de Olumiant é de 4 mg uma vez por dia. Para doentes com ≥ 75 anos de idade, a dose adequada é de 2 mg uma vez por dia, que pode também ser a mais apropriada para doentes com história de infeções crónicas ou recorrentes. Pode considerar-se também uma dose de 2 mg uma vez por dia para doentes que conseguiram manter o controlo da atividade da doença com a dose de 4 mg uma vez por dia e são elegíveis para redução da dose (ver secção 5.1).

Dermatite atópica

A dose recomendada de Olumiant é de 4 mg uma vez por dia. Para doentes com ≥ 75 anos de idade, a dose adequada é de 2 mg uma vez por dia, que pode também ser a mais apropriada para doentes com história de infeções crónicas ou recorrentes. Pode considerar-se também uma dose de 2 mg uma vez por dia para doentes que conseguiram manter o controlo da atividade da doença com a dose de 4 mg uma vez por dia e são elegíveis para redução da dose (ver secção 5.1).

Olumiant pode ser utilizado com ou sem corticosteróides tópicos. A eficácia de Olumiant pode ser reforçada quando administrado com corticosteróides tópicos (ver secção 5.1). Podem ser utilizados inibidores da calcineurina tópicos, embora devam ser limitados apenas às áreas sensíveis, como o rosto, o pescoço, áreas intertriginosas e genitais.

Deve considerar-se a suspensão do tratamento em doentes que não apresentem evidência de benefício terapêutico após 8 semanas de tratamento.

Início do tratamento

O tratamento não deve ser iniciado em doentes com contagem absoluta de linfócitos (ALC) inferior a $0,5 \times 10^9$ células/l, uma contagem absoluta de neutrófilos (ANC) inferior a 1×10^9 células/l ou com um valor da hemoglobina inferior a 8 g/dl. O tratamento pode ser iniciado quando os valores aumentarem para lá destes limites (ver secção 4.4).

Compromisso renal

A dose recomendada é de 2 mg uma vez por dia em doentes com depuração da creatinina entre 30 e 60 ml/min. Não se recomenda a utilização de Olumiant em doentes com depuração da creatinina < 30 ml/min (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário um ajuste da dose em doentes com insuficiência hepática ligeira ou moderada. Não se recomenda a utilização de Olumiant em doentes com insuficiência hepática grave (ver secção 5.2).

Co-administração com inibidores do OAT3

A dose recomendada é de 2 mg uma vez por dia em doentes tratados com inibidores do transportador aniónico orgânico-3 (OAT3) com forte potencial de inibição como a probenecida (ver secção 4.5).

Idosos

A experiência clínica em doentes com idade ≥ 75 anos é muito limitada. A dose inicial recomendada nestes doentes é de 2 mg.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Olumiant em crianças e adolescentes com idades entre os 0 e os 18 anos ainda não foram estabelecidas. Não estão disponíveis dados nesta população.

Modo de administração

Administração oral.

Olumiant deve ser tomado uma vez por dia com ou sem alimentos e pode ser tomado a qualquer hora do dia.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Gravidez (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Infeções

Baricitinib está associado a uma taxa acrescida de infeções, tais como infeções do trato respiratório superior, em comparação com o placebo (ver secção 4.8). Em estudos clínicos na artrite reumatóide, em doentes não previamente tratados, a terapêutica combinada com metotrexato resultou num aumento da frequência de infeções em comparação com a monoterapia com baricitinib.

Os riscos e benefícios do tratamento com Olumiant devem ser cuidadosamente avaliados antes do início do tratamento em doentes com infeções ativas, crónicas ou recorrentes (ver secção 4.2). Se se desenvolver uma infeção, o doente deverá ser cuidadosamente monitorizado, e o tratamento com Olumiant temporariamente interrompido, se o doente não responder ao tratamento padrão. O tratamento com Olumiant só deverá ser retomado depois da resolução da infeção.

Tuberculose

Deve ser feito o rastreio da tuberculose (TB) antes de os doentes iniciarem o tratamento com Olumiant. Olumiant não deve ser administrado a doentes com TB ativa. Deverá considerar-se terapêutica anti-TB antes de iniciar o tratamento com Olumiant em doentes com TB latente previamente não tratada.

Anomalias hematológicas

Nos ensaios clínicos foram notificadas contagens absolutas de neutrófilos (ANC) $< 1 \times 10^9$ células/l e contagens absolutas de linfócitos (ALC) $< 0,5 \times 10^9$ células/l em menos de 1% dos doentes. Foi notificada hemoglobina < 8 g/dl em menos de 1% dos doentes em ensaios clínicos da artrite reumatóide.

Se, durante a rotina de monitorização do doente, se observarem ANC $< 1 \times 10^9$ células/l, ALC $< 0,5 \times 10^9$ células/l ou hemoglobina < 8 g/dl, o tratamento com Olumiant não deve ser iniciado, ou deve ser temporariamente interrompido (ver secção 4.2).

O risco de linfocitose é maior em doentes idosos com artrite reumatóide. Foram notificados casos raros de doenças linfoproliferativas.

Reativação viral

Nos estudos clínicos foi notificada reativação viral, incluindo casos de reativação do vírus herpes (por exemplo, herpes zoster, herpes simplex) (ver secção 4.8). Em estudos clínicos na artrite reumatóide, herpes zoster foi notificado com maior frequência em doentes com ≥ 65 anos de idade anteriormente tratados com fármacos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs) biológicos e convencionais. Se um doente desenvolver herpes zoster, o tratamento com Olumiant deverá ser temporariamente interrompido até à resolução do episódio.

Antes de iniciar o tratamento com Olumiant, deverá fazer-se o rastreio de hepatite viral, de acordo com as orientações clínicas. Os doentes com evidência de hepatite B ou C ativa foram excluídos dos ensaios clínicos. Os doentes positivos para anticorpos do vírus da hepatite C, mas negativos para o ARN do

vírus da hepatite C foram autorizados a participar. Os doentes com anticorpos de superfície da hepatite B e anticorpos antinucleares da hepatite B, sem o antígeno de superfície da hepatite B, também foram autorizados a participar; estes doentes devem ser monitorizados relativamente à expressão do ADN do vírus da hepatite B (VHB). Se a presença de DNA-VHB for detetada, deverá ser consultado um especialista em doenças hepáticas para determinar se se justifica a interrupção do tratamento.

Vacinação

Não há dados disponíveis sobre a resposta à vacinação com vacinas vivas em doentes tratados com baricitinib. Não se recomenda a utilização de vacinas vivas atenuadas durante, ou imediatamente antes, do tratamento com Olumiant. Antes de iniciar Olumiant, recomenda-se que todos os doentes sejam atualizados com todas as imunizações de acordo com as orientações de vacinação atuais.

Lípidos

Foram notificadas elevações dos parâmetros lipídicos no sangue, dependentes da dose, em doentes tratados com baricitinib em comparação com placebo (ver secção 4.8). Elevações do colesterol LDL diminuíram para os níveis anteriores ao tratamento em resposta à terapêutica com estatinas. Recomenda-se a avaliação dos parâmetros lipídicos aproximadamente 12 semanas depois do início do tratamento com Olumiant. Depois disso, os doentes devem ser tratados de acordo com as orientações clínicas internacionais para a hiperlipidemia. O efeito destas elevações dos parâmetros lipídicos sobre a morbidade e mortalidade cardiovascular não foi determinado.

Elevação das transaminases hepáticas

Foram notificadas elevações na atividade da alanina transaminase (ALT) e da aspartato transaminase (AST) no sangue, dependentes da dose, em doentes tratados com baricitinib em comparação com o placebo (ver secção 4.8). Nos ensaios clínicos, foram notificadas elevações da ALT e da AST para ≥ 5 e ≥ 10 x o limite superior do normal (LSN) em menos de 1 % dos doentes. Em estudos clínicos na artrite reumatóide com doentes sem tratamento prévio, a terapêutica combinada com metotrexato resultou numa frequência acrescida de elevações das transaminases hepáticas em comparação com a monoterapia com baricitinib (ver secção 4.8). Se se observarem elevações da ALT ou AST durante o tratamento, ou se suspeitar de doença hepática induzida pelo fármaco, o tratamento com Olumiant deve ser temporariamente interrompido até que o diagnóstico seja excluído.

Neoplasias malignas

O risco de neoplasias malignas, incluindo linfoma, é maior em doentes com artrite reumatóide. Os medicamentos imunomoduladores podem aumentar o risco de neoplasias malignas, incluindo linfoma. Os dados clínicos disponíveis são insuficientes para avaliar a incidência potencial de neoplasias malignas após a exposição ao baricitinib. Estão em curso avaliações da segurança a longo prazo.

Tromboembolismo venoso

Foram notificados acontecimentos de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (TEP) em doentes que receberam baricitinib. Olumiant deve ser usado com precaução em doentes com fatores de risco para TVP/TEP, tais como idade avançada, obesidade, história clínica de TVP/TEP ou doentes submetidos a cirurgia e imobilização. No caso de ocorrerem manifestações clínicas de TVP/TEP, o tratamento com Olumiant deve ser descontinuado e os doentes devem ser avaliados prontamente e logo depois tratados em conformidade.

Monitorização laboratorial

Tabela 1. Parâmetros laboratoriais e orientações sobre a monitorização

Parâmetro laboratorial	Ação	Orientação sobre a monitorização
Parâmetros lipídicos	Os doentes devem ser tratados de acordo com as orientações clínicas internacionais para a hiperlipidemia	12 semanas após o início do tratamento e, posteriormente, de acordo com as orientações clínicas internacionais para a hiperlipidemia
Contagem absoluta de neutrófilos (ANC)	O tratamento deve ser interrompido se a ANC < 1×10^9 células/l e pode ser retomado quando a ANC voltar a um valor superior a este	Antes do início do tratamento e, posteriormente, de acordo com a terapêutica de rotina dos doentes
Contagem absoluta de linfócitos (ALC)	O tratamento deve ser interrompido se ALC < $0,5 \times 10^9$ células/l e pode ser retomado quando a ALC voltar a um valor superior a este	
Hemoglobina (Hb)	O tratamento deve ser interrompido se Hb < 8 g/dl e pode ser retomado quando a HB voltar a um valor superior a este	
Transaminases hepáticas	O tratamento deve ser temporariamente interrompido se houver suspeita de lesão hepática induzida pelo fármaco	

Medicamentos imunossupressores

Não se recomenda a associação com DMARDs biológicos, imunomoduladores biológicos ou outros inibidores da Janus quinase (JAK), pois não se pode excluir o risco de um efeito aditivo de imunossupressão.

Na artrite reumatóide, os dados sobre a utilização de baricitinib com imunossupressores potentes (por exemplo, azatioprina, tacrolimus, ciclosporina) são limitados, recomendando-se precaução aquando da utilização destas associações (ver secção 4.5).

Na dermatite atópica, a associação com ciclosporina ou outros imunossupressores potentes não foi estudada e não é recomendada (ver secção 4.5).

Hipersensibilidade

Na experiência pós-comercialização, foram notificados casos de hipersensibilidade a medicamentos associados à administração de baricitinib. Se ocorrer alguma reação alérgica ou anafilática grave, o baricitinib deve ser descontinuado imediatamente.

Diverticulite

Foram relatados casos de diverticulite e perfuração gastrointestinal em ensaios clínicos e de fontes de dados pós-comercialização. O baricitinib deve ser utilizado com precaução em doentes com doença diverticular e, especialmente, em doentes tratados cronicamente com medicamentos concomitantes associados a um risco acrescido de diverticulite: medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, corticosteroides e opiáceos. Os doentes que apresentem novos sinais e sintomas abdominais devem ser avaliados imediatamente para identificação precoce de diverticulite ou perfuração gastrointestinal.

Excipientes

Este medicamento contém menos de 1 mmol sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacodinâmicas

Medicamentos imunossupressores

A associação com DMARDs biológicos, imunomoduladores biológicos ou outros inibidores das JAKs não foi estudada. Na artrite reumatóide, a utilização de baricitinib com medicamentos imunossupressores potentes, como azatioprina, tacrolimus ou ciclosporina foi limitada nos estudos clínicos de baricitinib, não sendo possível excluir o risco de um efeito aditivo de imunossupressão. Na dermatite atópica, a associação com ciclosporina ou outros imunossupressores potentes não foi estudada e não é recomendada (ver secção 4.4).

Potencial de outros medicamentos para afetar a farmacocinética do baricitinib

Transportadores

In vitro, o baricitinib é um substrato do transportador aniónico orgânico-3 (OAT3), da P-glicoproteína (Pgp), da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP) e do transportador de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas (MATE)2-K. Num estudo de farmacologia clínica, a administração de probenecida (um inibidor do OAT3 com forte potencial de inibição) resultou num aumento aproximadamente para o dobro da $AUC_{(0-\infty)}$, sem alterações da t_{max} ou C_{max} do baricitinib. Consequentemente, a dose recomendada para doentes em tratamento com inibidores do OAT3 com forte potencial de inibição, como o probenecida, é de 2 mg uma vez por dia (ver secção 4.2). Não foi realizado qualquer estudo de farmacologia clínica com inibidores do OAT3 com menor potencial de inibição. O pró-fármaco leflunomida converte-se rapidamente em teriflunomida, que é um inibidor fraco do OAT3, podendo por isso provocar um aumento da exposição ao baricitinib. Uma vez que não foram realizados estudos dedicados de interação, recomenda-se precaução quando leflunomida ou teriflunomida forem administradas concomitantemente com baricitinib. A administração concomitante dos inibidores do OAT3 ibuprofeno e diclofenac pode levar a um aumento da exposição ao baricitinib. No entanto, o seu potencial de inibição do OAT3 é inferior comparativamente ao da probenecida, pelo que não é expectável qualquer interação clinicamente relevante. A administração concomitante de baricitinib e ciclosporina (inibidor de Pgp/BCRP) ou metotrexato (substrato de vários transportadores, incluindo OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 e MRP4) não apresentou quaisquer efeitos clinicamente significativos sobre a exposição ao baricitinib.

Enzimas do citocromo P450

In vitro, baricitinib é uma enzima do substrato do citocromo P450 (CYP)3A4, embora menos de 10% da dose seja metabolizada através de oxidação. Em estudos de farmacologia clínica, a co-administração de baricitinib com cetoconazol (forte inibidor do CYP3A) não resultou em qualquer efeito clinicamente significativo sobre a farmacocinética de baricitinib. A co-administração de baricitinib com fluconazol (inibidor moderado do CYP3A/CYP2C19/CYP2C9) ou rifampicina (forte indutor do CYP3A) não causou quaisquer alterações clinicamente significativas da exposição ao baricitinib.

Agentes modificadores do pH gástrico

A elevação do pH gástrico com omeprazol não teve qualquer efeito clinicamente significativo sobre a exposição ao baricitinib.

Potencial de baricitinib para afetar a farmacocinética de outros medicamentos

Transportadores

In vitro, baricitinib não é um inibidor do OAT1, OAT2, OAT3, do transportador catiónico orgânico, (OCT) 2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 e MATE2-K a concentrações clinicamente relevantes. Baricitinib pode ser um inibidor clinicamente relevante do OCT1, no entanto, não existem atualmente substratos do OCT1 seletivos conhecidos, em relação aos quais possam prever-se interações clinicamente significativas. Em estudos de farmacologia clínica, não houve quaisquer efeitos

cl clinicamente significativos na exposição ao baricitinib, quando baricitinib foi co-administrado com digoxina (substrato Pgp) ou metotrexato (substrato de vários transportadores).

Enzimas do citocromo P450

Em estudos de farmacologia clínica, a administração concomitante de baricitinib com os substratos do CYP3A sinvastatina, etinilestradiol ou levonorgestrel não originou quaisquer alterações clinicamente significativas na farmacocinética destes medicamentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Foi demonstrado que a via JAK/STAT está envolvida na adesão e polaridade celular, o que pode afetar o desenvolvimento embrionário precoce. Não existem dados suficientes sobre a utilização de baricitinib em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Baricitinib teve um efeito teratogenico em ratos e coelhos. Os estudos em animais sugerem que baricitinib, em doses mais elevadas, pode ter um efeito adverso sobre o desenvolvimento ósseo *in utero*. Olumiant está contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3). As mulheres com potencial para engravidar devem usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e, pelo menos, durante 1 semana após o tratamento. Se uma doente engravidar durante o tratamento com Olumiant, os pais devem ser informados sobre o risco potencial para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se o baricitinib ou os seus metabolitos são excretados no leite materno. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais demonstraram que o baricitinib é excretado no leite materno (ver secção 5.3).

Não se pode excluir um risco para os recém-nascidos/lactentes, e Olumiant não deve ser utilizado durante a amamentação. A descontinuação da amamentação ou a descontinuação do tratamento com Olumiant deve ser decidida com base no benefício da amamentação para a criança e do medicamento para a mãe.

Fertilidade

Os estudos em animais sugerem que o tratamento com baricitinib tem o potencial de reduzir a fertilidade da fêmea durante o tratamento, mas não se verificou qualquer efeito na espermatogenese do macho (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Olumiant não tem qualquer influência conhecida ou tem uma influência negligenciável sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Em ensaios clínicos controlados com placebo na artrite reumatoide, por um período até 16 semanas, as reações adversas medicamentosas (RAMs) notificadas com maior frequência, ocorridas em $\geq 2\%$ dos doentes tratados com Olumiant em monoterapia ou em associação com DMARDs convencionais sintéticos foram a elevação do colesterol LDL (33,6 %), infeções do trato respiratório superior (14,7 %) e cefaleias (3,8 %). As infeções notificadas com o tratamento com Olumiant incluíram herpes zoster (1,4%).

Em ensaios clínicos controlados com placebo na dermatite atópica, por um período até 16 semanas, as RAMs notificadas com maior frequência, ocorridas em $\geq 2\%$ dos doentes tratados com Olumiant em

monoterapia ou em associação com corticosteróides tópicos foram semelhantes às observadas na artrite reumatoide, à exceção da elevação do colesterol LDL (13,2%) e herpes simplex (6,1%). Nos doentes tratados com baricitinib nos ensaios clínicos na dermatite atópica, a frequência de herpes zooster foi muito rara.

Tabela com lista de reações adversas

Artrite reumatóide

Nos estudos clínicos, foram tratados com Olumiant um total de 3.770 doentes com artrite reumatóide, representando 10.127 doentes-ano de exposição. Destes, 2.960 doentes com artrite reumatóide foram expostos a Olumiant durante, pelo menos, um ano.

Foram integrados sete estudos controlados com placebo (1.142 doentes com 4 mg uma vez por dia, e 1.215 doentes com placebo) para avaliar a segurança de Olumiant em comparação com placebo durante um período até 16 semanas após o início do tratamento.

Dermatite atópica

Nos estudos clínicos, foram tratados com Olumiant um total de 2.531 doentes com dermatite atópica, representando 2.247 doentes-ano de exposição. Destes, 1.106 doentes com dermatite atópica foram expostos a Olumiant durante, pelo menos, um ano.

Foram integrados cinco estudos controlados com placebo (489 doentes com 4 mg uma vez por dia e 743 doentes com placebo) para avaliar a segurança de Olumiant em comparação com placebo durante um período até 16 semanas após o início do tratamento.

Tabela 2. Reações adversas

Estimativa da frequência: Muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raras ($< 1/10.000$). As frequências apresentadas na Tabela 2 baseiam-se nos dados integrados das indicações de artrite reumatóide e

dermatite atópica, salvo indicação em contrário; nos casos em que se observaram diferenças consideráveis numa das indicações, estas são apresentadas nas notas de rodapé a seguir à tabela.

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Infeções e infestações	Infeções do trato respiratório superior	Herpes zoster ^b Herpes simplex Gastroenterite Infeções do trato urinário Pneumonia ^d	
Doenças do sangue e do sistema linfático		Trombocitose >600 x 10 ⁹ células/l ^{a, d}	Neutropenia <1 x 10 ⁹ células/l ^a
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipercolesterolemia ^a		Hipertrigliceridemia ^a
Doenças do sistema nervoso		Cefaleias	
Doenças gastrointestinais		Náuseas ^d Dor abdominal	Diverticulite
Doenças hepatobiliares		Elevação da ALT ≥3 x LSN ^{a, d}	Elevação da AST ≥3 x LSN ^a
Doenças dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea Acne ^c	
Doenças do sistema imunitário			Edema da face Urticária
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Embolismo Pulmonar
Vasculopatias			Trombose Venosa Profunda
Exames complementares de diagnóstico		Elevação da creatina fosfoquinase >5 x LSN ^{a, c}	Aumento de peso

^a Inclui alterações detetadas durante a monitorização laboratorial (ver texto abaixo).

^b A frequência de herpes zoster baseia-se em ensaios clínicos na artrite reumatóide.

^c A frequência de acne e elevação da creatina fosfoquinase >5 x LSN baseia-se no conjunto dos ensaios clínicos na artrite reumatóide e dermatite atópica. Em doentes tratados com baricitinib nos ensaios clínicos na artrite reumatóide, a frequência destas reações foi pouco frequente.

^d A frequência de pneumonia, trombocitose >600 x 10⁹ células/l, náuseas e ALT ≥3 x LSN baseia-se no conjunto dos ensaios clínicos na artrite reumatóide e dermatite atópica. Nos doentes tratados com baricitinib nos ensaios clínicos na dermatite atópica, a frequência destas reações foi pouco frequente.

Descrição de reações adversas

Doenças gastrointestinais

Em estudos clínicos na artrite reumatóide com doentes não previamente tratados, a frequência de náuseas, ao longo de 52 semanas, foi maior com a terapêutica combinada com metotrexato e Olumiant (9,3 %) do que com a monoterapia com metotrexato (6,2 %) ou a monoterapia com Olumiant (4,4 %). As náuseas foram mais frequentes durante as duas primeiras semanas de tratamento. Nos estudos

clínicos na dermatite atópica, por um período até 16 semanas, a frequência de náuseas foi pouco frequente com o tratamento com Olumiant (0,8%).

Nos estudos controlados na artrite reumatóide, por um período até 16 semanas, ocorreu dor abdominal em 2,1% dos doentes tratados com Olumiant 4 mg e 1,4 % dos doentes tratados com placebo. Nos estudos clínicos da dermatite atópica, a frequência da dor abdominal foi semelhante. Em geral, estes casos foram ligeiros, transitórios, não estiveram associados com infecções ou doenças gastrointestinais inflamatórias, e não levaram à interrupção do tratamento.

Infeções

Artrite reumatóide

Em estudos controlados, por um período até 16 semanas, a taxa de incidência de todas as infecções (taxa de doentes com ≥ 1 acontecimento por 100 doentes-ano de exposição) foi de 101 com Olumiant em comparação com 83 no grupo do placebo. Na sua maioria, as infecções foram de gravidade ligeira a moderada. Em estudos que incluíram ambas as doses, foram notificadas infecções em 31,9%, 28,8% e 24,1% dos doentes tratados até 16 semanas nos grupos de 4 mg, 2 mg e placebo, respetivamente. As taxas de notificação de reações adversas relacionadas com infecção com Olumiant em comparação com placebo foram: Infecções do trato respiratório superior (14,7 % vs. 11,7 %), infecções do trato urinário (3,4 % vs. 2,7 %), gastroenterite (1,6 % vs. 0,8 %), herpes simplex (1,8 % vs. 0,7 %) e herpes zoster (1,4 % vs. 0,4 %). Em doentes sem tratamento prévio, tratados até 52 semanas, a frequência de infecções do trato respiratório superior foi maior com a terapêutica combinada com metotrexato e Olumiant (26,0 %) em comparação com a monoterapia com metotrexato (22,9 %) ou monoterapia com Olumiant (22,0 %). A taxa de infecções graves com Olumiant (1,1 %) foi semelhante à do placebo (1,2 %). As infecções graves mais frequentes com Olumiant foram herpes zoster e celulite. A taxa de infecções graves manteve-se estável durante a exposição a longo prazo. A taxa de incidência global de infecções graves em todo o programa de ensaios clínicos foi de 3,2 por 100 doentes-ano.

Dermatite atópica

Em estudos controlados, por um período até 16 semanas, a taxa de incidência de todas as infecções (taxa de doentes com ≥ 1 acontecimento por 100 doentes-ano de exposição) foi de 155 com Olumiant 4 mg em comparação com 118 no grupo do placebo. Na sua maioria, as infecções foram de gravidade ligeira a moderada. Foram notificadas infecções em 31,5%, 29,8% e 24,2% dos doentes tratados até 16 semanas nos grupos de 4 mg, 2 mg e placebo, respetivamente. As percentagens de doentes que notificaram RAMs relacionadas com infecções, com Olumiant 4 mg em comparação com o placebo, foram: infecções do trato respiratório superior (17,5% vs. 14,1%), infecções do trato urinário (2,0% vs. 0,8%), gastroenterite (1,2% vs. 0,5%), herpes simplex (6,1% vs. 2,7%), herpes zoster (0% vs. 0,3%) e pneumonia (0% vs 0,1%). Nos estudos clínicos na dermatite atópica, a frequência de infecções foi, em geral, semelhante à observada em doentes com artrite reumatóide, à exceção de pneumonia, que foi pouco frequente, e herpes zoster, que foi muito rara. Houve menos infecções cutâneas a necessitarem de tratamento com antibióticos com Olumiant 4 mg (3,4%) do que com placebo (4,4%). Observou-se a mesma percentagem de infecções graves com Olumiant 4 mg e placebo (0,6%). A taxa global de incidência de infecções graves com baricitinib no programa de ensaios clínicos na dermatite atópica foi de 2,1 por 100 doentes-ano.

Elevação das transaminases hepáticas

Em estudos controlados na artrite reumatóide, por um período até 16 semanas, observaram-se elevações da alanina transaminase (ALT) e da aspartato transaminase (AST) ≥ 3 x limite superior do normal (LSN) em 1,4 % e 0,8 % dos doentes tratados com Olumiant, em comparação com 1,0 % e 0,8 %, respetivamente, dos doentes tratados com placebo.

Em doentes não previamente tratados, a associação de Olumiant com medicamentos potencialmente hepatotóxicos como, por exemplo, o metotrexato, resultou numa frequência acrescida destas elevações. Com o tratamento até 52 semanas, a frequência de elevações da ALT e AST ≥ 3 x LSN foi maior com a terapêutica combinada com metotrexato e Olumiant (7,5 % e 3,8 %) do que com a monoterapia com metotrexato (2,9 % e 0,5 %) ou a monoterapia com Olumiant (1,9 % e 1,3 %).

Em estudos controlados na dermatite atópica, por um período até 16 semanas, as elevações da ALT e AST $\geq 3 \times$ LSN foram pouco frequentes, tendo sido observadas em 0,2% e 0,5% dos doentes tratados com Olumiant 4 mg em comparação com 0,8% e 0,8%, respetivamente, dos doentes tratados com placebo.

Entre as indicações, também foram notificadas elevações na actividade da ALT e da AST no sangue, dose dependente, em estudos estendidos ao longo da semana 16. As elevações das transaminases hepáticas foram, na sua maioria, assintomáticas e transitórias. O padrão e incidência das elevações da ALT/AST mantiveram-se estáveis ao longo do tempo, incluindo o estudo de extensão a longo prazo.

Elevações dos lípidos

Em estudos clínicos na artrite reumatóide, o tratamento com baricitinib ficou associado a elevações dependentes da dose dos parâmetros lipídicos, incluindo o colesterol total, os triglicéridos, o colesterol LDL e o colesterol HDL. Não se verificou qualquer alteração no rácio LDL/HDL. As elevações foram observadas às 12 semanas e mantiveram-se estáveis daí em diante com um valor superior ao da linha de base, incluindo o estudo de extensão a longo prazo.

Em estudos que incluíram ambas as doses, observou-se um aumento, relacionado com a dose, do colesterol total $\geq 5,17$ mmol/l em 48,8 %, 34,7 % e 17,8 % dos doentes até às 16 semanas nos grupos de 4 mg, 2 mg e placebo, respetivamente.

As elevações do colesterol LDL diminuíram para níveis pré-tratamento em resposta à terapêutica com estatinas.

Em estudos clínicos na dermatite atópica, o tratamento com baricitinib ficou associado a elevações dos parâmetros lipídicos, incluindo o colesterol total, o colesterol LDL e o colesterol HDL. As elevações foram observadas às 12 semanas, e as médias do colesterol total e colesterol LDL aumentaram até à semana 52. Não se registou qualquer aumento do rácio LDL/HDL. Não se observaram relações com a dose nos estudos controlados até 16 semanas no colesterol total, colesterol LDL ou colesterol HDL. Não se observou qualquer elevação dos níveis de triglicéridos.

Em estudos controlados por um período até 16 semanas, foram observadas as seguintes taxas para Olumiant vs. placebo:

- Colesterol total aumentado $\geq 5,17$ mmol/l:
 - Artrite Reumatóide: 49,1% vs. 15,8 %, respetivamente
 - Dermatite Atópica: 20,7% vs. 10,0%, respetivamente
- Colesterol LDL aumentado $\geq 3,36$ mmol/l:
 - Artrite Reumatóide: 33,6 % vs. 10,3 %, respetivamente
 - Dermatite Atópica: 13,2% vs. 6,3%, respetivamente
- Colesterol HDL aumentado $\geq 1,55$ mmol/l:
 - Artrite Reumatóide: 42,7 % vs. 13,8 %, respetivamente
 - Dermatite Atópica: 25,3% vs. 14,7%, respetivamente
- Triglicéridos aumentados $\geq 5,65$ mmol/l:
 - Artrite Reumatóide: 0,4 % vs. 0,5 %, respetivamente
 - Dermatite Atópica: 0,7% vs. 0,8%, respetivamente

Creatina fosfoquinase (CPK)

Em estudos controlados na artrite reumatóide, por um período até 16 semanas, observaram-se com pouca frequência subidas dos valores da CPK. Ocorreram aumentos significativos ($> 5 \times$ LSN) em 0,8 % dos doentes tratados com Olumiant e 0,3 % dos doentes tratados com placebo. Observou-se uma relação com a dose nas elevações da CPK $\geq 5 \times$ LSN em 1,5 %, 0,8 % e 0,6 % dos doentes às 16 semanas nos grupos de 4 mg, 2 mg e placebo, respetivamente. Em estudos controlados na dermatite atópica, por um período até 16 semanas, observaram-se com frequência subidas dos valores da CPK e ocorreram em 3,3%, 2,5% e 1,9% dos doentes tratados com Olumiant 4 mg, 2 mg e placebo, respetivamente. Entre as

indicações, na maioria dos casos, estas elevações foram transitórias e não obrigaram à descontinuação do tratamento.

Nos ensaios clínicos na artrite reumatóide e dermatite atópica, não existiram casos confirmados de rabdomiólise. As elevações da CPK foram observadas às 4 semanas e, posteriormente, mantiveram-se estáveis a um nível superior à linha de base, incluindo o estudo de extensão a longo prazo.

Neutropenia

Em estudos controlados na artrite reumatóide e dermatite atópica, por um período até 16 semanas, observou-se um decréscimo da contagem de neutrófilos para valores inferiores a 1×10^9 células/l em 0,2% dos doentes tratados com Olumiant em comparação com 0% dos doentes tratados com placebo. Não houve uma relação clara entre a diminuição da contagem de neutrófilos e a ocorrência de infecções graves. No entanto, em estudos clínicos, o tratamento foi interrompido em resposta a $ANC < 1 \times 10^9$ células/l. O padrão e a incidência dos decréscimos das contagens de neutrófilos mantiveram-se estáveis ao longo do tempo, com um valor inferior ao da linha de base, incluindo o estudo de extensão a longo prazo.

Trombocitose

Em estudos controlados na artrite reumatóide, por um período até 16 semanas, observaram-se elevações das contagens das plaquetas para valores superiores a 600×10^9 células/l em 2,0 % dos doentes tratados com Olumiant 4 mg e em 1,1 % dos doentes tratados com placebo. Em estudos controlados na dermatite atópica, por um período até 16 semanas, observaram-se elevações das contagens das plaquetas para níveis superiores a 600×10^9 células/l em 0,6% dos doentes tratados com Olumiant 4 mg e 0% dos doentes tratados com placebo. A frequência de trombocitose em estudos na dermatite atópica foi pouco frequente e menor do que a observada em doentes com artrite reumatóide.

Não se observou qualquer associação entre a elevação da contagem das plaquetas e a ocorrência de acontecimentos adversos de natureza trombótica. O padrão e a incidência das elevações das contagens de plaquetas mantiveram-se estáveis ao longo do tempo, com um valor superior ao da linha de base, incluindo o estudo de extensão a longo prazo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.**

4.9 Sobredosagem

Foram administradas doses únicas de 40 mg e doses múltiplas até 20 mg por dia, durante 10 dias, em ensaios clínicos sem dose limite para o estudo da toxicidade. Os acontecimentos adversos foram comparáveis com os que foram observados com doses menores, sem que tenham sido identificadas toxicidades específicas. Os dados farmacocinéticos de uma dose única de 40 mg em voluntários saudáveis sugeriu que mais de 90 % da dose administrada será previsivelmente eliminada num prazo de 24 horas. Em caso de sobredosagem, recomenda-se a monitorização dos sinais e sintomas de reações adversas. Caso ocorram reações adversas, devem tomar-se as medidas apropriadas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores seletivos, código ATC: L04AA37

Mecanismo de ação

O baricitinib é um inibidor seletivo e reversível da Janus quinase (JAK)1 e JAK2. Em ensaios de enzimas isoladas, o baricitinib inibiu as atividades da JAK1, JAK2, Tirosina quinase 2 e JAK3 com valores IC₅₀ de 5,9; 5,7; 53 e > 400 nM, respetivamente.

As Janus quinases (JAK) são enzimas que fazem a transdução dos sinais intracelulares dos recetores da superfície celular de várias citocinas e fatores de crescimento envolvidos na hematopoiese, inflamação e função imunitária. Na via de sinalização intracelular, as JAK fosforilam e ativam transdutores de sinal e ativadores de transcrição (STAT), que ativam a expressão dos genes no interior da célula. O baricitinib modula estas vias de sinalização, inibindo parcialmente a atividade enzimática da JAK1 e JAK2, reduzindo assim a fosforilação e ativação dos STAT.

Efeitos farmacodinâmicos

Inibição da fosforilação do STAT 3 induzida pela IL-6

A administração de baricitinib resultou numa inibição dependente da dose da fosforilação do STAT3 induzida pela IL-6 no sangue total de indivíduos saudáveis, sendo a inibição máxima observada 2 horas após a administração do fármaco e regressando a valores próximos dos da linha de base ao fim de 24 horas.

Imunoglobulinas

Os valores séricos médios da IgG, IgM e IgA diminuíram às 12 semanas após o início do tratamento com Olumiant, e mantiveram-se estáveis com valores inferiores aos da linha de base durante, pelo menos, 104 semanas. Na maioria dos doentes, as alterações das imunoglobulinas ocorreram dentro do intervalo de referência normal.

Linfócitos

A contagem média absoluta de linfócitos aumentou na primeira semana após o início do tratamento com Olumiant, tendo regressado à linha de base até à semana 24 e mantendo posteriormente um valor estável durante, pelo menos 104 semanas. Na maioria dos doentes, as alterações da contagem de linfócitos ocorreram dentro do intervalo de referência normal.

Proteína C-reativa

Em doentes com artrite reumatóide, observaram-se decréscimos do valor da proteína C-reativa logo na primeira semana de tratamento com Olumiant, tendo-se mantido durante todo o tratamento.

Creatinina

Na artrite reumatóide, o baricitinib induziu um aumento médio dos valores da creatinina de 3,8 µmol/l após duas semanas de tratamento, em comparação com o placebo. Posteriormente, os valores mantiveram-se estáveis por um período até 104 semanas de tratamento. Este facto poderá dever-se à inibição da secreção de creatinina pelo baricitinib nos túbulos renais. Consequentemente, as estimativas da taxa de filtração glomerular com base na creatinina sérica podem ser ligeiramente reduzidas, sem que haja uma perda real da função renal ou ocorram acontecimentos adversos renais. Observações semelhantes foram feitas na dermatite atópica. Na dermatite atópica, o baricitinib ficou associado a uma diminuição da cistatina C (também utilizada para estimar a taxa de filtração glomerular) de 0,1 mg/l na Semana 4, sem que se observasse um decréscimo mais acentuado até à Semana 16.

Modelos cutâneos in vitro

Num modelo cutâneo humano *in vitro* tratado com citocinas pró-inflamatórias (i.e. IL-4, IL-13, IL-31), baricitinib reduziu a expressão da pSTAT3 pelos queratinócitos epidérmicos e aumentou a expressão da filagrina, uma proteína que está envolvida na função de barreira cutânea e na patogénese da dermatite atópica.

Estudo de vacinação

A influência de baricitinib na resposta humoral às vacinas não vivas foi avaliada em 106 doentes com AR sob tratamento estável com baricitinib 2 ou 4 mg, recebendo vacinação inativada contra pneumococo ou tétano. A maioria desses doentes (n = 94) foi tratada concomitantemente com metotrexato. Para a população total, a vacinação pneumocócica resultou numa resposta imune IgG satisfatória em 68,0% (IC 95%: 58,4%, 76,2%) dos doentes. Em 43,1% (IC 95%: 34,0%, 52,8%) dos doentes, foi obtida uma resposta imune IgG satisfatória à vacinação contra o tétano.

Eficácia clínica

Artrite reumatóide

A eficácia e segurança de Olumiant uma vez por dia foi avaliada em 4 estudos de Fase III aleatorizados, multicêntricos, com dupla ocultação em doentes com artrite reumatóide ativa moderada a grave, diagnosticada segundo os critérios ACR/EULAR de 2010 (ver Tabela 3). Foram elegíveis para participação doentes com mais de 18 anos de idade, com pelo menos 6 articulações dolorosas e 6 articulações edemaciadas na linha de base. Todos os doentes que completassem estes estudos eram elegíveis para participarem num estudo de extensão a longo prazo durante um período até 4 anos de tratamento continuado.

O estudo RA-BEGIN, em doentes não tratados previamente com metotrexato (MTX), é um estudo de suporte para a população-alvo de doentes com resposta insuficiente ou intolerância a outros DMARDs (secção 4.1).

Tabela 3. Resumo dos ensaios clínicos

Nome do estudo (Duração)	População (Número)	Braços de tratamento	Resumo dos principais resultados
RA-BEGIN (52 semanas)	Naïves a MTX ¹ (584)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg QD • Olumiant 4 mg QD + MTX • MTX 	<ul style="list-style-type: none"> • Endpoint primário: ACR20 na semana 24 • Funcionamento físico (HAQ-DI) • Progressão radiográfica (mTSS) • Baixa atividade da doença e Remissão (SDAI)
RA-BEAM (52 semanas)	MTX-IR ² (1305)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg QD • Adalimumab 40 mg SC Q2W • Placebo <p>Todos os doentes com tratamento de base com MTX</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Endpoint primário: ACR20 na semana 12 • Funcionamento físico (HAQ-DI) • Progressão radiográfica (mTSS) • Baixa atividade da doença e Remissão (SDAI) • Rigidez articular matinal
RA-BUILD (24 semanas)	cDMARD-IR ³ (684)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg QD • Olumiant 2 mg QD • Placebo <p>Com tratamento de base com cDMARD⁵ se estáveis com tratamento com cDMARD aquando da entrada no estudo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Endpoint primário: ACR20 na semana 12 • Funcionamento físico (HAQ-DI) • Baixa atividade da doença e Remissão (SDAI) • Progressão radiográfica (mTSS) • Rigidez articular matinal
RA-BEACON (24 semanas)	TNF-IR ⁴ (527)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg QD • Olumiant 2 mg QD • Placebo <p>Com tratamento de base com cDMARD⁵</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Endpoint primário: ACR20 na semana 12 • Funcionamento físico (HAQ-DI) • Baixa atividade da doença e Remissão (SDAI)

Abreviaturas: QD = Uma vez por dia; Q2W = Uma vez de 2 em 2 semanas; SC = Por via subcutânea; ACR = American College of Rheumatology; SDAI = *Simplified Disease Activity Index*; HAQ-DI = *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*; mTSS = *modified Total Sharp Score*

¹ Doentes tratados com menos de 3 doses de Metotrexato (MTX); sem tratamento prévio com outros DMARD convencionais ou biológicos

² Doentes com resposta insuficiente ao MTX (+/- outros cDMARD); sem tratamento prévio com biológicos

³ Doentes com resposta insuficiente ou intolerância a ≥ 1 cDMARD; sem tratamento prévio com biológicos

⁴ Doentes com resposta insuficiente ou intolerância a ≥ 1 bDMARD; incluindo, pelo menos, um inibidor do TNF

⁵ Os cDMARD mais comuns incluíram MTX, hidroxicloroquina, leflunomida e sulfasalazina

Resposta clínica

Em todos os estudos, os doentes tratados com Olumiant 4 mg uma vez por dia tiveram uma resposta ACR20, ACR50 e ACR70 significativamente maior às 12 semanas em comparação com placebo, MTX ou adalimumab (ver Tabela 4). O tempo até ao início da eficácia foi rápido em todas as medidas, tendo sido observadas respostas significativamente maiores logo na primeira semana. Observaram-se taxas de resposta continuadas e duradouras, sendo as respostas ACR20/50/70 mantidas durante, pelo menos, 2 anos, incluindo o estudo de extensão a longo prazo.

O tratamento com Olumiant 4 mg, em monoterapia ou em associação com cDMARD, resultou em melhorias significativas de todos os componentes individuais do ACR, incluindo o número de articulações dolorosas ou edemaciadas, avaliações globais feitas pelo doente e pelo médico, HAQ-DI, avaliação da dor e PCR, em comparação com o placebo ou com a monoterapia com MTX. No estudo RA-BEAM, o tratamento com Olumiant resultou numa melhoria significativa das avaliações globais

feitas pelos doentes e pelos médicos, HAQ-DI, avaliação da dor e PCR nas Semanas 12, 24 e 52, em comparação com adalimumab.

Em ensaios controlados com placebo em que não era necessária a utilização de MTX, 501 doentes aleatorizados para baricitinib 2 mg ou 4 mg receberam MTX como terapêutica de base, e 303 receberam outros DMARD convencionais que não MTX (aproximadamente metade com MTX e metade sem MTX). Os DMARD mais frequentemente utilizados nestes doentes foram MTX (79% dos doentes), hidroxicloroquina (19%), leflunomida (11%) e sulfasalazina (9%). Não se observaram diferenças relevantes quanto à eficácia e segurança em subgrupos definidos pelos tipos de DMARD concomitantes utilizados em associação com baricitinib.

Remissão e baixa atividade da doença

Foi significativamente maior em termos estatísticos a percentagem de doentes tratados com Olumiant 4 mg, em comparação com placebo ou MTX, que atingiram a remissão, definida por SDAI \leq 3,3 e CDAI \leq 2,8, nas semanas 12 e 24 (Tabela 4).

Nos 4 estudos, houve uma percentagem significativamente maior de doentes tratados com Olumiant, em comparação com placebo ou MTX, que atingiram uma baixa atividade ou remissão da doença (DAS28-ESR ou DAS28-hsCRP \leq 3,2 e DAS28-ESR ou DAS28-hsCRP $<$ 2,6) nas Semanas 12 e 24.

Observaram-se taxas de remissão maiores em comparação com o placebo logo na Semana 4. Incluindo os dados de um estudo de extensão a longo prazo, verificou-se que as taxas de remissão e baixa atividade da doença se mantiveram durante, pelo menos, 2 anos.

Tabela 4: Resposta, Remissão e Funcionamento Físico

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

Nota: Percentagem de doentes com resposta em cada momento temporal com base no número de doentes inicialmente aleatorizados para tratamento (N). Considerou-se que os doentes que descontinuaram o tratamento ou receberam terapêutica de resgate eram doentes sem resposta a partir desse momento.

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

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 vs. placebo (vs. MTX no estudo RA-BEGIN)

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

Resposta radiográfica

O efeito de Olumiant na progressão de lesões estruturais articulares foi avaliado radiologicamente nos estudos RA-BEGIN, RA-BEAM e RA-BUILD e expresso através da Escala Total de Sharp modificada

- *modified Total Sharp Score* (mTSS) e dos seus componentes, a escala de erosão e a escala do estreitamento do espaço articular.

O tratamento com Olumiant 4 mg resultou numa inibição estatisticamente significativa da progressão das lesões estruturais articulares (Tabela 5). As análises das pontuações da erosão e do estreitamento do espaço articular foram consistentes com as pontuações globais. A percentagem de doentes sem progressão radiológica (variação da mTSS ≤ 0) foi significativamente maior com Olumiant 4 mg em comparação com o placebo nas semanas 24 e 52.

Tabela 5. Alterações radiológicas

Estudo	RA-BEGIN Doentes naïves a MTX			RA-BEAM Doentes MTX-IR			RA-BUILD Doentes cDMARD-IR		
	MTX	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	PBO ^a	OLU 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg
Escala Total de Sharp modificada, variação média em relação à linha de base:									
Semana 24	0,61	0,39	0,29*	0,90	0,41***	0,33***	0,70	0,33*	0,15**
Semana 52	1,02	0,80	0,40**	1,80	0,71***	0,60***			
Escala de erosão, variação média em relação à linha de base:									
Semana 24	0,47	0,33	0,26*	0,61	0,29***	0,24***	0,47	0,30	0,11**
Semana 52	0,81	0,55	0,34**	1,23	0,51***	0,42***			
Escala do estreitamento do espaço articular, variação média em relação à linha de base:									
Semana 24	0,14	0,06	0,03	0,29	0,12**	0,10**	0,23	0,03*	0,04*
Semana 52	0,21	0,25	0,06	0,58	0,21***	0,19**			
Percentagem de doentes sem progressão radiológica^b:									
Semana 24	68 %	76 %	81 %**	70 %	81 %***	83 %***	74 %	72 %	80 %
Semana 52	66 %	69 %	80 %**	70 %	79 %**	81 %**			

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

^a Dados do placebo na semana 52 derivados através de extrapolação linear

^b Não progressão definida como variação da mTSS ≤ 0 .

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ vs. placebo (vs. MTX no estudo RA-BEGIN)

Resposta da função física e resultados relacionados com a saúde

O tratamento com Olumiant 4 mg, em monoterapia ou em associação com cDMARD, resultou numa melhoria significativa da função física relativamente a todos os comparadores (placebo, MTX, adalimumab), medida pelo HAQ-DI, nas semanas 12, 24 e 52. A percentagem de doentes que atingiram uma melhoria clinicamente significativa (HAQ-DI $\geq 0,30$) também foi maior com Olumiant em comparação com o placebo ou MTX na Semana 12 (Tabela 4). As melhorias foram observadas logo na semana 1 e, nos estudos RA-BEGIN e RA-BEAM, mantiveram-se até às 52 semanas.

O tratamento com Olumiant 4 mg, em monoterapia ou em associação com cDMARD, resultou numa melhoria significativa da dor relativamente a todos os comparadores (placebo, MTX, adalimumab), medida numa escala visual analógica de 0-100, às 12 semanas. Observou-se uma redução estatisticamente significativa da dor logo na semana 1 e, nos estudos RA-BEGIN e RA-BEAM, manteve-se até às 52 semanas.

Nos estudos RA-BEAM e RA-BUILD, o tratamento com Olumiant 4 mg resultou numa melhoria significativa da duração média e da gravidade da rigidez articular matinal em comparação com o placebo ou adalimumab, avaliada pelos diários eletrónicos dos doentes durante 12 semanas.

Em todos os estudos, os doentes tratados com Olumiant referiram melhorias na qualidade de vida reportada pelo doente, medidas pela pontuação do componente físico do *Short Form* (36) *Health Survey* (SF-36), e na fadiga, medida pela pontuação do *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* score (FACIT-F).

Olumiant 4 mg vs. 2 mg

As diferenças na eficácia entre as doses de 4 mg e 2 mg foram visíveis sobretudo na população bDMARD-IR (RA-BEACON), na qual foram observadas melhorias estatisticamente significativas nos componentes ACR de contagem de articulações edemaciadas, contagem de articulações dolorosas e Velocidade de Sedimentação Eritrocitária (ESR) com Olumiant 4 mg em comparação com o placebo na semana 24, mas não com Olumiant 2 mg em comparação com o placebo. Além disso, tanto no estudo RA-BEACON como no estudo RA-BUILD, o início da eficácia foi mais rápido e a dimensão do efeito foi, em geral, maior nos grupos com a dose de 4 mg em comparação com os da dose de 2 mg.

Num estudo de extensão a longo prazo, os doentes dos Estudos RA-BEAM, RA-BUILD e RA-BEACON que atingissem uma baixa atividade ou remissão da doença sustentadas (CDAI \leq 10) após um período mínimo de 15 meses de tratamento com Olumiant 4 mg uma vez por dia eram reatorizados num rácio de 1:1, com dupla ocultação, para continuação do tratamento com 4 mg uma vez por dia ou redução da dose para 2 mg uma vez por dia. A maioria dos doentes manteve uma baixa atividade ou remissão da doença, com base na pontuação CDAI:

- Na semana 12: 234/251 (93%) dos que continuaram com 4 mg vs. 207/251 (82 %) dos que reduziram para 2 mg ($p \leq 0,001$)
- Na semana 24: 163/191 (85 %) dos que continuaram com 4 mg vs. 144/189 (76%) dos que reduziram para 2 mg ($p \leq 0,05$)
- Na semana 48: 57/73 (78 %) dos que continuaram com 4 mg vs. 51/86 (59 %) dos que reduziram para 2 mg ($p \leq 0,05$)

A maioria dos doentes, que deixou de ter uma baixa atividade ou remissão da doença após a redução da dose, recuperou o controlo da doença após o regresso à dose de 4 mg.

Dermatite atópica

A eficácia e segurança de baricitinib em monoterapia ou em associação com corticosteróides tópicos (TCS) foram avaliadas em 3 estudos de Fase III, aleatorizados, com dupla ocultação, controlados com placebo, com a duração de 16 semanas (BREEZE-AD1, -AD2 e -AD7). Os estudos incluíram 1.568 doentes com dermatite atópica moderada a grave, definida por uma pontuação do *Investigator's Global Assessment* (IGA) \geq 3, uma pontuação do *Eczema Area and Severity Index* (EASI) \geq 16 e um envolvimento da área de superfície corporal (BSA) \geq 10%. Os doentes elegíveis tinham mais de 18 anos de idade e tinham tido anteriormente uma resposta insuficiente ou eram intolerantes a medicação tópica. Os doentes podiam fazer terapêutica de resgate (que incluía terapêutica tópica ou sistémica), sendo que nesse momento eram considerados doentes não-respondedores. No início do estudo BREEZE-AD7, todos os doentes estavam em terapêutica associada com corticosteróides tópicos e foi permitido aos doentes utilizar inibidores de calcineurina tópicos. Todos os doentes que completavam estes estudos eram elegíveis para participarem num estudo de extensão a longo prazo (BREEZE AD-3) com uma duração de até 2 anos de tratamento continuado.

O estudo de Fase III, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo BREEZE-AD4 avaliou a eficácia de baricitinib em associação com corticosteróides tópicos durante 52 semanas em 463 doentes com dermatite atópica moderada a grave com resposta inadequada, intolerância ou contraindicação ao tratamento oral com ciclosporina.

Características na linha de base

Nos estudos de Fase III controlados por placebo (BREEZE-AD1, -AD2, -AD7 e -AD4), em todos os grupos de tratamento, 37% eram mulheres, 64% eram caucasianos, 31% eram asiáticos e 0,6% eram negros, e a idade média era de 35,6 anos. Nestes estudos, 42% a 51% dos doentes tinham uma pontuação IGA na *baseline* de 4 (dermatite atópica grave) e 54% a 79% dos doentes tinham feito terapêutica sistémica anterior para a dermatite atópica. A pontuação média da EASI na *baseline* variou de 29,6 a 33,5, a média semanal da *Itch Numerical Rating Scale* (NRS) variou de 6,5 a 7,1, a *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) média na *baseline* variou de 13,6 a 14,9, e a pontuação média da *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) na *baseline* variou de 10,9 a 12,1.

Resposta clínica

Estudos de monoterapia de 16 semanas (BREEZE-AD1, -AD2) e estudos de combinação TCS (BREEZE-AD7)

Uma percentagem significativamente larga de doentes aleatorizados para baricitinib 4 mg atingiram uma resposta IGA 0 ou 1 (resultado primário), EASI75 ou uma melhoria ≥ 4 pontos na Itch NRS em comparação com o placebo na semana 16 (Tabela 6). A Figura 1 mostra a variação percentual em relação à *baseline* da EASI até à semana 16.

Uma percentagem significativamente maior de doentes aleatorizados para baricitinib 4 mg atingiram uma melhoria ≥ 4 pontos da Itch NRS em comparação com o placebo (na primeira semana de tratamento para BREEZE-AD1 e AD2, e imediatamente na semana 2 para BREEZE-AD7; $p < 0,002$).

Os efeitos do tratamento nos subgrupos (peso, idade, sexo, raça, gravidade da doença e tratamento anterior, incluindo imunossuppressores) foram consistentes com os resultados da população global dos estudos.

Tabela 6. Eficácia da monoterapia com baricitinib na semana 16 (FAS^a)

Estudo	Monoterapia						Combinação com TCS		
	BREEZE- AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Grupo de tratamento	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 ou 1, % de respondedores ^{b, c}	4,8	11,4**	16,8**	4,5	10,6%*	13,8%*	14,7	23,9	30,6**
EASI-75, % de respondedores ^c	8,8	18,7**	24,8**	6,1	17,9**	21,1%*	22,9	43,1*	47,7**
Itch NRS (melhoria ≥ 4 pontos), % de respondedores ^{c, d}	7,2	12,0	21,5**	4,7	15,1**	18,7%*	20,2	38,1*	44,0**

BARI = Baricitinib; PBO = Placebo

*estatisticamente significativo vs placebo sem ajuste de multiplicidade; ** estatisticamente significativo vs placebo com ajuste de multiplicidade.

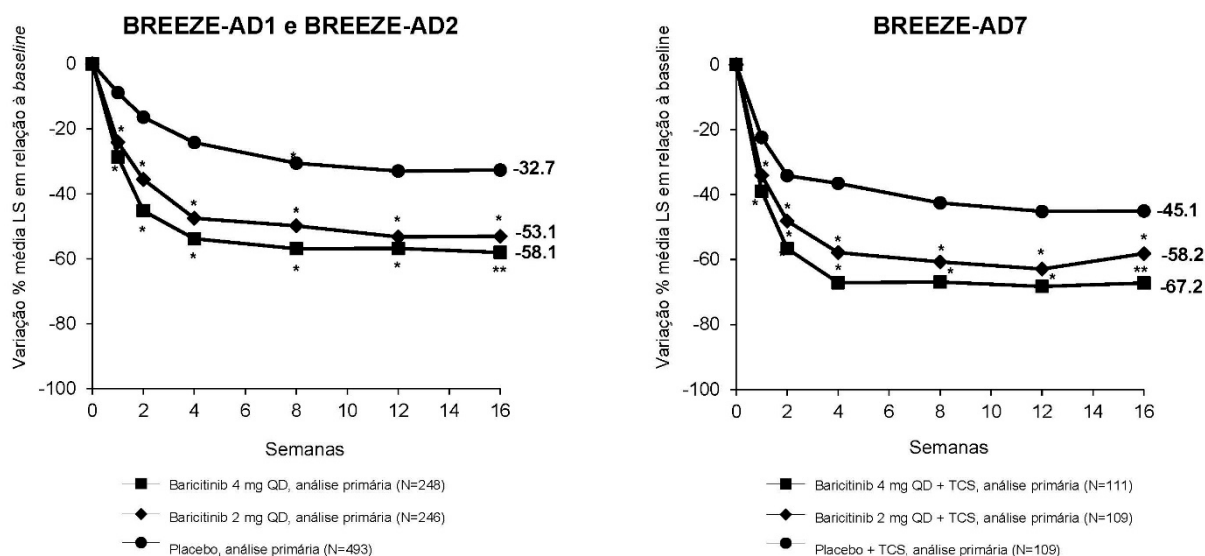
^a Conjunto completo da análise (FAS) incluindo todos os doentes aleatorizados.

^b Definiu-se respondedor como um doente com pontuação IGA de 0 ou 1 (“limpa” ou “quase limpa”) com uma redução ≥ 2 pontos na escala IGA de 0 a 4.

^c Imputação de não-respondedor: os doentes que fizeram terapêutica de resgate ou com dados em falta foram considerados não-respondedores.

^d Resultados apresentados no subconjunto de doentes elegíveis para avaliação (doentes com Itch NRS ≥ 4 na *baseline*).

Figura 1. Variação percentual média da EASI em relação à *baseline* (FAS)^a



LS = Quadrados mínimos, *estatisticamente significativo vs placebo sem ajuste de multiplicidade; ** estatisticamente significativo vs placebo com ajuste de multiplicidade.

^a Conjunto completo da análise (FAS) incluindo todos os doentes aleatorizados. Os dados recolhidos após terapêutica de resgate ou descontinuação permanente do fármaco em estudo foram considerados dados em falta. As médias LS são das análises pelo Modelo Misto de Medidas Repetidas (MMRM).

Manutenção da resposta

Para avaliar a manutenção da resposta, 1,373 doentes tratados com baricitinib durante 16 semanas no BREEZE-AD1 (N=541), BREEZE-AD2 (N=540) e BREEZE-AD7 (N =292) eram elegíveis para participarem num estudo de extensão a longo prazo, o BREEZE-AD3. Existem dados disponíveis até às 68 semanas de tratamento acumulado para os doentes do BREEZE-AD1 e BREEZE -AD2, e até às 32 semanas de tratamento acumulado para os doentes do BREEZE-AD7. Observou-se uma resposta continuada em doentes com pelo menos alguma resposta (IGA 0, 1 ou 2) após o início com baricitinib.

Qualidade de vida/Resultados reportados pelos doentes na dermatite atópica

Em ambos os estudos de monoterapia (BREEZE-AD1 e BREEZE-AD2) e no estudo com TCS concomitantes (BREEZE-AD7), baricitinib 4 mg melhorou significativamente os resultados reportados pelos doentes, incluindo prurido NRS, sono (ADSS), dor cutânea (*Skin Pain* NRS), qualidade de vida (DLQI) e sintomas de ansiedade e depressão, (HADS) que não foram corrigidos para multiplicidade, às 16 semanas em comparação com o placebo. (ver Tabela 7).

Tabela 7. Qualidade de vida/Resultados reportados pelos doentes com baricitinib, em monoterapia e em associação com TCS na semana 16 (FAS)^a

Estudo	Monoterapia						Associação com TCS		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Grupo de tratamento	PBO	BARI 2mg	BARI 4mg	PBO	BARI 2mg	BARI 4mg	PBO + TCS	BARI 2 mg + TCS	BARI 4 mg + TCS
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
ADSS Item 2 melhoria ≥ 2 pontos, % de respondedores ^{c,d}	12,8	11,4	32,7*	8,0	19,6	24,4*	30,6	61,5*	66,7*
Variação da <i>Skin Pain</i> NRS, mean(SE) ^b	-0,84 (0,24)	-1,58 (0,29)	-1,93** (0,26)	-0,86 (0,26)	-2,61** (0,30)	-2,49** (0,28)	-2,06 (0,23)	-3,22* (0,22)	-3,73* (0,23)
Variação da DLQI, média (SE) ^b	-2,46 (0,57)	-4,30* (0,68)	-6,76* (0,60)	-3,35 (0,62)	-7,44* (0,71)	-7,56* (0,66)	-5,58 (0,61)	-7,50* (0,58)	-8,89* (0,58)
Variação da HADS, média (SE) ^b	-1,22 (0,48)	-3,22* (0,58)	-3,56* (0,52)	-1,25 (0,57)	-2,82 (0,66)	-3,71* (0,62)	-3,18 (0,56)	-4,75* (0,54)	-5,12* (0,54)

BARI = Baricitinib; PBO = Placebo

*estatisticamente significativo vs placebo sem ajuste de multiplicidade; ** estatisticamente significativo vs placebo com ajuste de multiplicidade.

^a Conjunto completo da análise (FAS) incluindo todos os doentes aleatorizados.

^b Os resultados apresentados são variações médias LS em relação à *baseline* (SE). Os dados recolhidos após terapêutica de resgate ou descontinuação permanente do fármaco em estudo foram considerados dados em falta. As médias LS são das análises pelo Modelo Misto de Medidas Repetidas (MMRM).

^c ADSS Item 2: Número médio de despertares durante a noite devido ao prurido

^d Imputação de não-respondedor: doentes que receberam terapêutica de resgate ou com dados ausentes foram considerados como não respondedores. Resultados mostrados no subconjunto de doentes elegíveis para avaliação (doentes com ADSS Item 2 ≥ 2 no início do estudo).

Resposta clínica em doentes com experiência ou com contra-indicação ao tratamento com ciclossporina (estudo BREEZE-AD4)

Foram incluídos 463 doentes que tinham tido uma resposta inadequada (n=173), ou tinham intolerância (n=75) ou contra-indicação (n=126) à ciclossporina oral. O *endpoint* primário era a percentagem de doentes que atingiam EASI-75 na semana 16. O *endpoint* primário e alguns dos principais *endpoints* secundários à semana 16 estão resumidos na Tabela 8.

Tabela 8: Eficácia de baricitinib em associação com TCS^a à semana 16 no BREEZE-AD4 (FAS)^b

Estudo	BREEZE- AD4		
	PBO ^a	BARI 2 mg ^a	BARI 4 mg ^a
N	93	185	92
EASI-75, % respondedores ^c	17,2	27,6	31,5 **
IGA 0 ou 1, % respondedores ^{c,e}	9,7	15,1	21,7 *
Itch NRS (melhoria ≥ 4 pontos), % respondedores	8,2	22,9*	38,2**
Variação da média da DLQI (SE) ^d	-4,95 (0,752)	-6,57 (0,494)	-7,95* (0,705)

BARI = Baricitinib; PBO = Placebo

*estatisticamente significativo vs placebo sem ajuste de multiplicidade; ** estatisticamente significativo vs placebo com ajuste de multiplicidade.

^a Todos os doentes faziam terapêutica concomitante com corticosteroides tópicos, e os doentes podiam utilizar inibidores da calcineurina tópicos.

^b Conjunto completo da análise (FAS) incluindo todos os doentes aleatorizados.

^c Imputação de não-respondedor: os doentes que fizeram terapêutica de resgate ou com dados em falta foram considerados não-respondedores.

^d Os dados recolhidos após terapêutica de resgate ou descontinuação permanente do fármaco em estudo foram considerados dados em falta. As médias LS são das análises pelo Modelo Misto de Medidas Repetidas (MMRM).

^e Definiu-se respondedor como um doente com IGA 0 ou 1 (pele “limpa” ou “quase limpa”) com uma redução ≥ 2 pontos na escala IGA de 0 a 4.

^f Resultados apresentados no subconjunto de doentes elegíveis para avaliação (doentes com Itch NRS ≥ 4 na *baseline*).

População pediátrica

A Agência Europeia do Medicamento deferiu a obrigação de submissão de resultados de estudos com Olumiant em um ou mais subgrupos da população pediátrica na artrite idiopática crónica e na dermatite atópica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após a administração oral de baricitinib, observou-se um aumento proporcional à dose da exposição sistémica dentro do intervalo da dose terapêutica. A PK do baricitinib é linear no que respeita ao tempo.

Absorção

Após a administração oral, o baricitinib é rapidamente absorvido, com uma mediana de t_{max} de aproximadamente 1 hora (intervalo 0,5 – 3,0 h) e uma biodisponibilidade absoluta de aproximadamente 79% (CV = 3,94 %). A ingestão de alimentos levou a uma diminuição da exposição em até 14 %, uma diminuição da C_{max} em até 18 % e um prolongamento de t_{max} de 0,5 horas. A administração às refeições não ficou associada a qualquer efeito clinicamente relevante na exposição.

Distribuição

O volume médio de distribuição após a administração por perfusão intravenosa foi de 76 l, indicando a distribuição de baricitinib nos tecidos. O baricitinib liga-se em aproximadamente 50% às proteínas do plasma.

Biotransformação

O metabolismo do baricitinib é mediado pelo CYP3A4, tendo-se verificado biotransformação em menos de 10 % da dose. Não foram quantificáveis metabolitos no plasma. Num estudo de farmacologia clínica, o baricitinib foi predominantemente excretado sob a forma de substância ativa inalterada na urina (69%) e nas fezes (15%), e só foram identificados 4 metabolitos oxidativos minor (3 na urina; 1 nas fezes), constituindo aproximadamente 5% e 1% da dose, respetivamente. *In vitro*, o baricitinib é um substrato do CYP3A4, OAT3, Pgp, BCRP e MATE2-K, e pode ser um inibidor clinicamente relevante do transportador OCT1 (ver secção 4.5). Baricitinib não é um inibidor dos transportadores OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 e MATE2-K a concentrações clinicamente relevantes.

Eliminação

A eliminação renal é o principal mecanismo de depuração do baricitinib através da filtração glomerular e secreção ativa através do OAT3, Pgp, BCRP e MATE2-K. Num estudo de farmacologia clínica,

aproximadamente 75% da dose administrada foi eliminada na urina, e cerca de 20% da dose foi eliminada nas fezes.

A depuração média aparente (CL/F) e a semivida em doentes com artrite reumatóide foram de 9,42 l/hora (CV = 34,3 %) e 12,5 horas (CV = 27,4 %), respetivamente. No estado estacionário, a C_{max} e a AUC foram 1,4 e 2,0 vezes maiores, respetivamente, em doentes com artrite reumatóide em comparação com controlos saudáveis.

A depuração média aparente (CL/F) e a semivida em doentes com dermatite atópica foram de 11,2 l/hora (CV = 33,0%) e 12,9 horas (CV = 36,0%), respetivamente. No estado estacionário, a C_{max} e a AUC foram 0,8 vezes maiores em doentes com dermatite atópica em comparação com doentes com artrite reumatóide.

Compromisso renal

A exposição ao baricitinib foi significativamente afetada pela função renal. Os rácios médios da AUC em doentes com compromisso renal ligeiro e moderado relativamente a doentes com função renal normal foram de 1,41 (IC de 90%: 1,15-1,74) e 2,22 (IC de 90%: 1,81-2,73), respetivamente. Os rácios médios da C_{max} em doentes com compromisso renal ligeiro e moderado relativamente a doentes com função renal normal foram de 1,16 (IC de 90%: 0,92-1,45) e 1,46 (IC de 90%: 1,17-1,83), respetivamente. Ver secção 4.2 sobre recomendações posológicas.

Compromisso hepático

Não se observou qualquer efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética do baricitinib em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. A utilização de baricitinib não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave.

Idosos

A idade ≥ 65 anos ou ≥ 75 anos não teve qualquer efeito sobre a exposição ao baricitinib (C_{max} e AUC).

População pediátrica

A segurança, eficácia e farmacocinética do baricitinib ainda não foram estabelecidas na população pediátrica (ver secção 4.2).

Outros fatores intrínsecos

O peso corporal, o sexo, a raça e a etnicidade não tiveram qualquer efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética do baricitinib. Os efeitos médios dos fatores intrínsecos sobre os parâmetros farmacocinéticos (AUC e C_{max}) situaram-se em geral dentro da variabilidade inter-sujeitos do baricitinib. Consequentemente, não é necessário qualquer ajuste da dose com base nestes fatores dos doentes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de segurança farmacológica, de toxicidade ou de potencial carcinogénico.

Observaram-se decréscimos dos linfócitos, eosinófilos e basófilos bem como depleção linfóide em órgãos/tecidos do sistema imunitário em ratinhos, ratos e cães. Observaram-se infeções oportunistas relacionadas com demodexose (sarna) em cães com exposições a aproximadamente 7 vezes a exposição em seres humanos. Observaram-se decréscimos nos parâmetros eritrocitários em ratinhos, ratos e cães com exposições a aproximadamente 6 a 36 vezes a exposição em seres humanos. Observou-se uma degeneração da placa de crescimento do esterno em alguns cães, com uma incidência baixa e também

em animais de controlo, mas com uma relação dose-efeito quanto à gravidade. Atualmente, desconhece-se se este dado é clinicamente relevante.

Em estudos de toxicologia reprodutiva em ratos e coelhos, baricitinib demonstrou reduzir o crescimento/peso do feto e causar malformações do esqueleto (com exposições de aproximadamente 10 e 39 vezes maiores do que a exposição em seres humanos, respetivamente). Não se observaram efeitos adversos sobre o feto com exposições 2 vezes maiores do que a exposição em seres humanos, com base na AUC.

Num estudo de fertilidade com ratos machos/fêmeas, o baricitinib diminuiu o desempenho global no acasalamento (diminuição da fertilidade e dos índices de conceção). Nas fêmeas, houve um decréscimo do número de corpos lúteos e locais de implantação, um aumento das perdas pré-implantação e/ou efeitos adversos sobre a sobrevivência uterina dos embriões. Uma vez que não foram observados quaisquer efeitos sobre a espermatogénese (avaliada por histopatologia) ou nos *endpoints* relativos ao sémen/esperma em ratos machos, o decréscimo global do acasalamento resulta provavelmente dos efeitos nas fêmeas.

O baricitinib foi detetado no leite de ratos fêmeas a amamentarem. Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal, observou-se uma diminuição do peso das crias e da sobrevivência pós-natal com exposições 4 e 21 vezes maiores, respetivamente, do que a exposição em seres humanos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

- Celulose microcristalina
- Croscarmelose sódica
- Estearato de magnésio
- Manitol

Revestimento

- Óxido de ferro vermelho (E172)
- Lecitina (soja) (E322)
- Macrogol
- Álcool polivinílico
- Talco
- Dióxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não requer quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cloreto de polivinilideno/polietileno/policlorotrifluoroetileno – blisters de alumínio em embalagens de 14, 28, 35, 56, 84 ou 98 comprimidos revestidos por película.

Cloreto de polivinilideno/alumínio/poliamida orientada – blisters de alumínio perfurado para dose unitária em embalagens de 28 x 1 ou 84 x 1 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Olumiant 2 mg comprimidos revestidos por película

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 comprimidos revestidos por película

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 13 fevereiro 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do nº 7 do artigo 107º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes da introdução de Olumiant no mercado de cada Estado-Membro, o Titular da AIM deverá acordar com a Entidade Nacional Competente o conteúdo e formato dos materiais educacionais, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa. Os principais objetivos do programa são consciencializar os prescritores dos riscos associados à utilização do medicamento e destacar medidas específicas de minimização do risco que devem ser tomadas antes e durante o tratamento com Olumiant.

O Titular da AIM deverá certificar-se de que, em cada Estado-Membro em cujo mercado Olumiant seja introduzido, todos os profissionais de saúde que previsivelmente irão prescrever Olumiant têm à sua disposição materiais educacionais para médicos, contendo:

- O Resumo das Características do Medicamento
- O Folheto Informativo, incluindo o Cartão de Alerta para o Doente

- O guia de apoio ao aconselhamento dos doentes destinado aos profissionais de saúde
- Cartões de Alerta para o Doente adicionais

O guia para os profissionais de saúde deverá conter os seguintes elementos essenciais:

- Olumiant aumenta o risco potencial de infeções. Os doentes devem ser aconselhados a procurar ajuda médica imediata, caso surjam sinais ou sintomas de infeção.
- A utilização de Olumiant deve ser interrompida em caso de ocorrência de herpes zoster ou qualquer outra infeção que não responda ao tratamento convencional até à resolução do acontecimento. Os doentes não devem ser imunizados com vacinas vivas atenuadas pouco tempo antes ou durante o tratamento com Olumiant.
- Os prescritores deverão fazer o rastreio de hepatites virais ao doente antes de iniciarem o tratamento com Olumiant. Deverá também ser descartada a presença de tuberculose ativa.
- A utilização de Olumiant está associada a hiperlipidemia; os prescritores deverão monitorizar os parâmetros lipídicos do doente e tratar a hiperlipidemia, caso seja detetada.
- Foram notificados acontecimentos de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) em doentes tratados com Olumiant. Olumiant deve ser utilizado com precaução em doentes com fatores de risco de TVP/EP. Os doentes devem ser aconselhados a procurar ajuda médica imediata, caso surjam sinais ou sintomas de TVP/EP.
- Olumiant está contraindicado na gravidez, pois os dados pré-clínicos revelaram redução do crescimento fetal e malformações. Os médicos deverão aconselhar as mulheres com potencial para engravidar a utilizar contraceptivos durante o tratamento e durante uma semana após a última toma do medicamento. Se a mulher estiver a planejar engravidar, o tratamento com Olumiant deverá ser suspenso.
- O objetivo e utilização do Cartão de Alerta para o Doente

O Cartão de Alerta do Doente deverá conter os seguintes elementos essenciais:

- O tratamento com Olumiant pode aumentar o risco de infeções e reativação viral
- Sinais e sintomas de infeções incluindo sintomas gerais e sinais e sintomas específicos da tuberculose e do herpes zoster; e uma recomendação para que os doentes procurem ajuda médica imediata, se aparecerem sinais ou sintomas sugestivos de infeção
- Olumiant não deve ser tomado durante a gravidez, e as mulheres deverão informar o seu médico no caso de engravidarem ou quererem engravidar
- O doente pode necessitar de verificar os seus níveis de colesterol durante o tratamento
- Olumiant pode causar um coágulo sanguíneo na perna que pode deslocar-se até aos pulmões; é feita uma descrição dos sinais e sintomas e incluída uma recomendação para que os doentes procurem ajuda médica imediata, se aparecerem sinais ou sintomas sugestivos de um coágulo sanguíneo.
- Informações de contacto do prescriptor
- O Cartão de Alerta para o Doente deverá acompanhar permanentemente o doente, que deverá apresentá-lo a outros profissionais de saúde envolvidos no seu tratamento.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM PARA COMPRIMIDOS DE 2 MG REVESTIDOS POR PELÍCULA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Olumiant 2 mg comprimidos revestidos por película
baricitinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 2 mg de baricitinib

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
35 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película
28 x 1 comprimidos revestidos por película
84 x 1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Código QR a incluir + www.olumiant.eu

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1170/001	(14 comprimidos revestidos por película)
EU/1/16/1170/002	(28 comprimidos revestidos por película)
EU/1/16/1170/003	(28 x 1 comprimidos revestidos por película)
EU/1/16/1170/004	(35 comprimidos revestidos por película)
EU/1/16/1170/005	(56 comprimidos revestidos por película)
EU/1/16/1170/006	(84 comprimidos revestidos por película)
EU/1/16/1170/007	(84 x 1 comprimidos revestidos por película)
EU/1/16/1170/008	(98 comprimidos revestidos por película)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Olumiant 2 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com o identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

**“BLISTERS” CALENDÁRIO NÃO PERFURADOS PARA COMPRIMIDOS DE 2 MG
REVESTIDOS POR PELÍCULA**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Olumiant 2 mg comprimidos
baricitinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Lilly

3. DATA DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Seg.
Ter.
Qua.
Qui.
Sex.
Sáb.
Dom.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

**“BLISTERS” PERFURADOS PARA DOSE UNITÁRIA DE COMPRIMIDOS DE 2 MG
REVESTIDOS POR PELÍCULA**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Olumiant 2 mg comprimidos
baricitinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Lilly

3. DATA DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM PARA COMPRIMIDOS DE 4 MG REVESTIDOS POR PELÍCULA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Olumiant 4 mg comprimidos revestidos por película
baricitinib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 4 mg de baricitinib

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
35 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película
28 x 1 comprimidos revestidos por película
84 x 1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Código QR a incluir + www.olumiant.eu

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1170/009	(14 comprimidos revestidos por película)
EU/1/16/1170/010	(28 comprimidos revestidos por película)
EU/1/16/1170/011	(28 x 1 comprimidos revestidos por película)
EU/1/16/1170/012	(35 comprimidos revestidos por película)
EU/1/16/1170/013	(56 comprimidos revestidos por película)
EU/1/16/1170/014	(84 comprimidos revestidos por película)
EU/1/16/1170/015	(84 x 1 comprimidos revestidos por película)
EU/1/16/1170/016	(98 comprimidos revestidos por película)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Olumiant 4 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com o identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

**“BLISTERS” CALENDÁRIO NÃO PERFURADOS PARA COMPRIMIDOS DE 4 MG
REVESTIDOS POR PELÍCULA**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Olumiant 4 mg comprimidos
baricitinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Lilly

3. DATA DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Seg.
Ter.
Qua.
Qui.
Sex.
Sáb.
Dom.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

**“BLISTERS” PERFURADOS PARA DOSE UNITÁRIA DE COMPRIMIDOS DE 4 MG
REVESTIDOS POR PELÍCULA**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Olumiant 4 mg comprimidos
baricitinib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Lilly

3. DATA DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Olumiant 2 mg comprimidos revestidos por película Olumiant 4 mg comprimidos revestidos por película baricitinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale como o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Olumiant e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Olumiant
3. Como tomar Olumiant
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Olumiant
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Olumiant e para que é utilizado

Olumiant contém a substância ativa baricitinib. Pertence a um grupo de medicamentos designados por inibidores da Janus quinase, que ajudam a reduzir a inflamação.

Artrite reumatóide

Olumiant é utilizado para tratar adultos com artrite reumatóide moderada a grave, uma doença inflamatória das articulações, se a terapêutica anterior não resultou suficientemente bem ou não foi tolerada. Olumiant pode ser utilizado como único medicamento ou juntamente com outros medicamentos, como o metotrexato.

Olumiant atua, reduzindo a atividade de uma enzima do organismo denominada “Janus quinase”, que está envolvida na inflamação. Ao reduzir a atividade desta enzima, Olumiant ajuda a reduzir a dor, a rigidez e o inchaço das suas articulações, ajuda a reduzir o cansaço e ajuda a diminuir a progressão das lesões no osso e nas cartilagens das articulações. Estes efeitos podem ajudá-lo a realizar as suas atividades diárias normais e, assim, melhorar a qualidade de vida relacionada com a saúde dos doentes com artrite reumatóide.

Dermatite atópica

Olumiant é utilizado para tratar adultos com dermatite atópica moderada a grave, também conhecida como eczema atópico. Olumiant pode ser utilizado juntamente com medicamentos para o eczema, que são aplicados na pele, ou como único medicamento.

Olumiant atua reduzindo a atividade de uma enzima do organismo denominada “Janus quinase”, que está envolvida na inflamação. Ao reduzir a atividade desta enzima, Olumiant ajuda a melhorar o estado da sua pele e a reduzir o prurido. Além disso, Olumiant ajuda a melhorar as perturbações do sono (causadas pelo prurido) e a qualidade de vida. Olumiant também demonstrou melhorar os sintomas de dor cutânea, ansiedade e depressão associados à dermatite atópica.

2. O que precisa de saber antes de tomar Olumiant

Não tome Olumiant:

- se tem alergia ao baricitinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se estiver grávida ou achar que pode estar grávida.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes e durante o tratamento com Olumiant se:

- tem uma infeção, ou se tem frequentemente infeções. Fale com o seu médico se tiver sintomas como febre, feridas, se se sentir mais cansado do que é habitual ou se tiver problemas dentários, pois podem ser sinais de infeção. Olumiant pode reduzir a capacidade do seu organismo de combater as infeções e pode agravar uma infeção existente ou aumentar as probabilidades de ter uma nova infeção
- tem, ou teve, tuberculose. Pode precisar de fazer testes para avaliar a tuberculose antes de tomar Olumiant. Fale com o seu médico se tiver tosse persistente, febre, suores noturnos e perda de peso durante o tratamento com Olumiant, pois podem ser sinais de tuberculose
- teve uma infeção por herpes (zona), pois Olumiant pode permitir que ela reapareça. Fale com o seu médico se tiver uma erupção na pele dolorosa com bolhas durante o tratamento com Olumiant, pois podem ser sinais de zona
- tem ou teve hepatite B ou C
- necessitar ser vacinado. Não deve tomar certas vacinas (vivas) durante o tratamento com Olumiant
- tiver cancro, pois o seu médico terá de decidir se, ainda assim, pode tomar Olumiant
- tiver uma função hepática deficiente
- já teve coágulos de sangue nas veias dos membros inferiores (trombose venosa profunda) ou nos pulmões (embolia pulmonar). Informe o seu médico se tiver uma perna inchada dolorosa, dor no peito ou falta de ar, uma vez que estes podem ser sinais de coágulos sanguíneos nas veias
- já teve diverticulite (um tipo de inflamação do intestino grosso) ou úlceras no estômago ou nos intestinos (ver secção 4).

Se detetar alguns dos seguintes efeitos indesejáveis graves, deve informar o seu médico de imediato:

- aperto no peito
- pieira
- tonturas graves ou ligeiras
- inchaço dos lábios, língua ou garganta
- urticária (prurido ou erupção cutânea)
- dor abdominal intensa, especialmente se acompanhada de febre, náuseas e vómitos.

Pode ter de fazer análises ao sangue antes de começar a tomar Olumiant, ou se ainda estiver a tomar, para verificar se tem uma baixa contagem de glóbulos vermelhos (anemia), uma baixa contagem de glóbulos brancos (neutropenia ou linfopenia), muita gordura no sangue (colesterol) ou níveis elevados das enzimas hepáticas, para garantir que o tratamento com Olumiant não está a causar problemas.

Crianças e adolescentes

Não se recomenda a utilização de Olumiant em crianças e adolescentes com menos de 18 anos, porque não existem informações sobre a utilização neste grupo etário.

Outros medicamentos e Olumiant

Fale com o seu médico ou farmacêutico se estiver a utilizar, ou tiver utilizado recentemente ou se puder vir a utilizar outros medicamentos.

Informe sobretudo o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Olumiant, se estiver a utilizar:

- probenecida (para a gota), pois este medicamento pode aumentar os níveis de Olumiant no sangue. Se estiver a tomar probenecida, a dose recomendada de Olumiant é de 2 mg uma vez por dia
- medicamentos antirreumáticos injetáveis
- medicamentos injetáveis que inibam o sistema imunitário, incluindo as terapêuticas biológicas dirigidas (anticorpos)
- medicamentos utilizados para controlar a resposta imunitária do organismo, como azatioprina, tacrolimus ou ciclosporina
- outros medicamentos pertencentes ao grupo dos inibidores da Janus quinase, como ruxolitinib
- medicamentos que podem aumentar o risco de diverticulite, tais como medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (geralmente utilizados para tratar patologias dolorosas e/ou inflamatórias dos músculos ou das articulações) e/ou (utilizados no tratamento da dor intensa) e/ou corticosteroides (geralmente utilizados no tratamento de doenças inflamatórias) (ver secção 4).

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou se planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Deverá utilizar contraceptivos eficazes para evitar engravidar durante o tratamento com Olumiant e, pelo menos, durante uma semana após a última toma de Olumiant. Fale com o seu médico se engravidar, pois Olumiant não deve ser utilizado durante a gravidez.

Não utilize Olumiant se estiver a amamentar, pois não se sabe se este medicamento passa para o leite materno. Consulte o seu médico para decidirem se deve amamentar ou tomar Olumiant. Não deverá fazer as duas coisas em simultâneo.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Olumiant não tem qualquer efeito sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Olumiant contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Olumiant

O tratamento deve ser iniciado por um médico com experiência no diagnóstico e tratamento da sua doença. Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Artrite reumatóide

A dose recomendada é de 4 mg uma vez por dia. O seu médico poderá receitar-lhe uma dose mais baixa de 2 mg uma vez por dia, principalmente se tiver mais de 75 anos de idade ou se tiver um risco acrescido de infeções. Se estiver a responder bem ao tratamento, o seu médico poderá decidir que a dose pode ser reduzida.

Se tiver uma função renal diminuída, a dose recomendada de Olumiant é de 2 mg uma vez por dia.

Dermatite atópica

A dose recomendada é de 4 mg uma vez por dia. O seu médico poderá receitar-lhe uma dose mais baixa de 2 mg uma vez por dia, principalmente se tiver mais de 75 anos de idade ou se tiver um risco acrescido de infeções. Se estiver a responder bem ao tratamento, o seu médico poderá decidir que a dose pode ser reduzida.

Se tiver uma função renal diminuída, a dose recomendada de Olumiant é de 2 mg uma vez por dia.

Olumiant destina-se a administração oral. Deverá engolir o seu comprimido com água. Pode tomar os comprimidos com ou sem alimentos. Para o ajudar a lembrar-se de tomar Olumiant, poderá ser mais fácil para si tomá-lo todos os dias à mesma hora.

Se tomar mais Olumiant do que devia

Se tomar mais Olumiant do que devia, consulte o seu médico. Poderá ter alguns dos efeitos indesejáveis descritos na secção 4.

Caso se tenha esquecido de tomar Olumiant

- Se se esqueceu de tomar este medicamento, tome-o assim que se lembrar
- Se se esqueceu de o tomar durante um dia inteiro, omita a dose de que se esqueceu e tome uma dose única no dia seguinte, como habitualmente.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Olumiant

Não pare de tomar o seu medicamento a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Infeção como a zona, que podem afetar até 1 em 10 pessoas:

Informe imediatamente o seu médico ou procure ajuda médica, se tiver os seguintes sintomas, que podem ser sinais de zona (herpes zoster):

- Erupção cutânea dolorosa com bolhas e febre (foram muito raros na dermatite atópica)

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- infeções da garganta e do nariz
- níveis altos de gordura no sangue (colesterol) revelados por uma análise ao sangue

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- aftas (herpes simplex)
- infeção que provoque dores de estômago ou diarreia (gastroenterite)
- infeção urinária
- pneumonia (foi pouco frequente na dermatite atópica)
- número elevado de plaquetas (células envolvidas na coagulação do sangue), revelado por uma análise ao sangue (foi pouco frequente na dermatite atópica)
- dor de cabeça
- sentir indisposição no estômago (náusea; foi pouco frequente na dermatite atópica)
- dor de estômago
- níveis elevados de enzimas hepáticas, revelados por uma análise ao sangue (foi pouco frequente na dermatite atópica)
- erupção na pele
- acne (foi pouco frequente na artrite reumatóide)
- aumento de uma enzima chamada creatina quinase, revelada numa análise ao sangue (foi pouco frequente na artrite reumatóide)

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- número baixo de glóbulos brancos (neutrófilos), revelado por uma análise ao sangue
- níveis elevados de gordura no sangue (triglicéridos), revelados por uma análise ao sangue
- aumento de peso
- inchaço na face
- urticária

- coágulos sanguíneos nos vasos sanguíneos dos pulmões
- coágulo sanguíneo nas veias das pernas ou da pelve, chamado de trombose venosa profunda (TVP)
- diverticulite (inflamação dolorosa de pequenas bolsas na parede do intestino).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Olumiant

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Este medicamento não necessita de condições especiais de conservação.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e blister a seguir a “EXP”. A data de validade refere-se ao último dia do mês indicado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Olumiant

- A substância **ativa** é baricitinib. Cada comprimido contém 2 ou 4 miligramas de baricitinib.
- Os **outros** componentes são: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, manitol, óxido de ferro vermelho (E172), lecitina (soja) (E322), macrogol, álcool polivinílico, talco, dióxido de titânio (E171)

Qual o aspeto de Olumiant e conteúdo da embalagem

Os comprimidos de Olumiant 2 mg revestidos por película são comprimidos oblongos, rosa pálido, com “Lilly” gravado numa das faces e “2” na outra.

Os comprimidos de Olumiant 4 mg revestidos por película são redondos, de cor rosa, com “Lilly” gravado numa das faces e “4” na outra.

Os comprimidos são arredondados e têm uma parte côncava nas extremidades para ajudar a tirá-los.

Olumiant 2 mg e 4 mg está disponível em embalagens com blisters de 14, 28, 35, 56, 84 e 98 comprimidos em blisters calendário e 28 x 1 e 84 x 1 comprimidos em blisters perfurados de dose unitária. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ, Utrecht, Holanda.

Fabricante: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Espanha.

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā

Tel: +371 67364000

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited

Tel: + 44-(0) 1256 315000

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Código QR a incluir + www.olumiant.eu

Por favor retire esta parte do folheto informativo e mantenha-a junto de si.

<p style="text-align: center;">Informações aos doentes sobre OLUMIANT (baricitinib)</p> <p>Este documento contém informações importantes às quais deve prestar atenção antes e durante o tratamento com Olumiant.</p> <p>Mantenha estas informações consigo e partilhe-as com outros profissionais de saúde envolvidos nos seus cuidados médicos ou tratamento.</p> <p>O seu nome:</p> <hr/> <p>Nome do médico (que prescreveu Olumiant):</p> <hr/> <p>Nº de telefone do médico:</p> <hr/>	<p><u>Gravidez:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Não tome Olumiant durante a gravidez ou se suspeita de que pode estar grávida• Utilize métodos contraceptivos eficazes enquanto estiver a tomar Olumiant (e, pelo menos, durante uma semana depois de parar o tratamento)• Diga imediatamente ao seu médico se engravidar (ou se planeia engravidar) <p><u>Infeções:</u></p> <p>Olumiant pode agravar uma infeção existente ou aumentar a probabilidade de vir a ter uma nova infeção ou aumentar a probabilidade de reativação viral. Informe o seu médico imediatamente se tiver sintomas de infeção, como por exemplo:</p> <ul style="list-style-type: none">• Febre, feridas, sentir-se mais cansado do que o habitual, ou problemas dentários.• Tosse persistente, suores noturnos e perda de peso. Podem ser sintomas de tuberculose (uma doença infecciosa dos pulmões).• Uma erupção na pele dolorosa com bolhas. Pode ser um sinal de uma infeção por herpes zoster. <p><u>Gordura no sangue:</u></p> <p>O seu médico poderá verificar os seus níveis de gordura no sangue, por exemplo o colesterol, enquanto estiver a tomar Olumiant.</p> <p><u>Coágulos sanguíneos</u></p> <p>Olumiant pode causar uma patologia em que se forma um coágulo sanguíneo na sua perna, que pode deslocar-se até aos seus pulmões. Informe o seu médico imediatamente se tiver qualquer um dos seguintes sintomas:</p> <ul style="list-style-type: none">• Inchaço ou dor numa perna• Calor ou vermelhidão numa perna• Falta de ar inesperada• Respiração acelerada• Dor no peito
---	--

ANEXO IV

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS
DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para baricitinib, as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

Foi solicitado ao titular da AIM a análise da frequência de acontecimentos adversos (AAs) e acontecimentos adversos graves (AAGs) em ensaios clínicos de baricitinib, dependendo da dose (≤ 2 mg / d ou ≥ 4 mg / d) num curto tempo (até 16 semanas) e em ensaios clínicos mais longos (mais de 16 semanas) em AR e conjuntamente em ensaios clínicos para várias indicações. No conjunto da análise estendida de 2 mg vs 4 mg submetida, a Taxa de Incidência Ajustada por Exposição (EAIR) para qualquer acontecimento hepático de Perguntas MedDRA Estandarizadas (SMQ) foi maior no grupo de 4 mg (5.1) do que no grupo de 2 mg (3.1). Baseado no “Friedman LS: Abordagem ao doente com testes bioquímicos e de função hepática anormais. Uptodate.com (19 de agosto de 2020)”, e à luz dos dados apresentados, o PRAC considerou que o efeito do baricitinib na atividade da ALT e AST no sangue parece estar relacionado com a dose e recomendou uma atualização da seção 4.4 do RCM para modificar o texto sobre “Elevações das transaminases hepáticas” para indicar que este efeito é dependente da dose e atualizar a seção 4.8 do RCM “Elevações das transaminases hepáticas” em conformidade. O PRAC concluiu que a informação do medicamento dos medicamentos contendo baricitinib deve ser alterada em conformidade.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a baricitinib, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) baricitinib se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.