

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Olumiant 2 mg filmom obalené tablety

Olumiant 4 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### Olumiant 2 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 2 mg baricitinibu.

### Olumiant 4 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 4 mg baricitinibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

### Olumiant 2 mg filmom obalené tablety

Svetloružové 9,0 x 7,5 mm podlhovasté tablety s vyrazeným nápisom „Lilly“ na jednej strane a „2“ na druhej strane.

### Olumiant 4 mg filmom obalené tablety

Ružové 8,5 mm okrúhle tablety s vyrazeným nápisom „Lilly“ na jednej strane a „4“ na druhej strane.

Tablety majú na oboch stranách prehĺbenú časť.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

#### Reumatoidná artritída

Olumiant je indikovaný na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej reumatoidnej artritídy u dospelých pacientov, ktorí nedostatočne reagovali na jedno alebo viac chorôb modifikujúcich antireumatík, alebo ktorí ich netolerujú. Olumiant sa môže použiť v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.1, ktoré obsahujú údaje o rôznych kombináciách).

#### Atopická dermatitída

Olumiant je indikovaný na liečbu stredne ťažkej až ťažkej atopickej dermatitídy u dospelých pacientov, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu majú začať lekári so skúsenosťami v diagnostike a liečbe stavov, na ktoré je Olumiant indikovaný.

### Dávkovanie

#### *Reumatoidná artritída*

Odporúčaná dávka Olumiantu je 4 mg raz denne. Dávka 2 mg raz denne je vhodná pre pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov a môže byť vhodná aj pre pacientov s chronickými alebo opakujúcimi sa infekciami. O dávke 2 mg raz denne môžeme tiež uvažovať u pacientov, ktorí dosiahli trvalú kontrolu aktivity ochorenia s dávkou 4 mg raz denne a sú vhodní na znižovanie dávky (pozri časť 5.1).

#### *Atopická dermatitída*

Odporúčaná dávka Olumiantu je 4 mg raz denne. Dávka 2 mg raz denne je vhodná pre pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov a môže byť vhodná aj pre pacientov s chronickými alebo opakujúcimi sa infekciami v anamnéze. O dávke 2 mg raz denne môžeme tiež uvažovať u pacientov, ktorí dosiahli trvalú kontrolu aktivity ochorenia s dávkou 4 mg raz denne a sú vhodní na znižovanie dávky (pozri časť 5.1).

Olumiant sa môže používať s lokálnymi kortikosteroidmi alebo aj bez nich. Účinnosť Olumiantu sa môže zvýšiť jeho podávaním s lokálnymi kortikosteroidmi (pozri časť 5.1). Môžu sa použiť lokálne inhibítory kalcineurínu, ale mali by byť vyhradené iba pre citlivé časti tela ako je tvár, krk, intertriginózne oblasti a oblasť genitálií.

Ukončenie liečby sa má zvážiť u pacientov, u ktorých sa ani po 8 týždňoch liečby nepreukázal žiaden terapeutický prínos.

#### *Začatie liečby*

S liečbou sa nemá začínať u pacientov s absolútnym počtom lymfocytov (ALC) nižším ako  $0,5 \times 10^9$  buniek/l, absolútnym počtom neutrofilov (ANC) nižším ako  $1 \times 10^9$  buniek/l alebo u tých, ktorých hodnota hemoglobínu je nižšia ako 8 g/dl. S liečbou sa môže začať vtedy, keď sa hodnoty zvýšia nad túto hranicu (pozri časť 4.4).

#### *Porucha funkcie obličiek*

Pacientom s klírensom kreatinínu medzi 30 a 60 ml/min sa odporúča dávka 2 mg raz denne. Užívanie Olumiantu sa neodporúča pacientom s klírensom kreatinínu  $< 30$  ml/min (pozri časť 5.2).

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje úprava dávkovania. Užívanie Olumiantu sa neodporúča pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

#### *Súbežné podávanie s inhibítormi OAT3*

Pacientom užívajúcim inhibítory transportéra organického aniónu 3 (OAT3) so silným inhibičným potenciálom, ako napríklad probenecid, sa odporúča dávka 2 mg raz denne (pozri časť 4.5).

#### *Starší pacienti*

Klinické skúsenosti s pacientmi vo veku  $\geq 75$  rokov sú veľmi obmedzené a pre týchto pacientov je vhodná začiatková dávka 2 mg.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Olumiantu u detí a dospelých vo veku 0 až 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

## Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Olumiant sa má užívať raz denne s jedlom alebo bez jedla a môže sa užívať kedykoľvek počas dňa.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Gravidita (pozri časť 4.6).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Infekcie

Baricitinib v porovnaní s placebom súvisí so zvýšeným výskytom infekcií, ako sú napríklad infekcie horných dýchacích ciest (pozri časť 4.8). V klinických štúdiách s reumatoidnou artritídou u dovtedy neliečených pacientov mala kombinácia s metotrexátom v porovnaní s podávaním baricitinibu v monoterapii za následok zvýšenú mieru výskytu infekcií.

U pacientov s aktívnymi, chronickými alebo opakujúcimi sa infekciami sa majú pred začiatkom liečby dôkladne zvážiť riziká aj prínos liečby Olumiantom (pozri časť 4.2). Ak sa objaví infekcia, pacienta je potrebné dôkladne sledovať a ak pacient nereaguje na štandardnú liečbu, liečba Olumiantom sa má dočasne prerušiť. Kým sa infekcia nevylieči, liečba Olumiantom sa nemá obnoviť.

#### Tuberkulóza

Pred začiatkom liečby Olumiantom majú byť pacienti vyšetrení na tuberkulózu (TBC). Olumiant sa nemá podávať pacientom s aktívnou TBC. Pred začiatkom podávania Olumiantu pacientom s neliečenou latentnou TBC v minulosti sa má zvážiť protituberkulózna liečba.

#### Hematologické abnormality

U menej ako 1 % pacientov v klinických skúšaníach bol hlásený absolútny počet neutrofilov (ANC)  $< 1 \times 10^9$  buniek/l a absolútny počet lymfocytov (ALC)  $< 0,5 \times 10^9$  buniek/l. Hladina hemoglobínu  $< 8$  g/dl bola hlásená u menej ako 1 % pacientov v klinických skúšaníach s reumatoidnou artritídou.

U pacientov, u ktorých boli počas štandardnej liečby pozorované hodnoty ANC  $< 1 \times 10^9$  buniek/l, ALC  $< 0,5 \times 10^9$  buniek/l alebo hladina hemoglobínu  $< 8$  g/dl, sa nemá začať s liečbou, alebo sa má liečba dočasne prerušiť (pozri časť 4.2).

U starších pacientov s reumatoidnou artritídou riziko lymfocytózy stúpa. Hlásené boli zriedkavé prípady lymfoproliferatívnych porúch.

#### Reaktivácia vírusu

V klinických skúšaníach bola hlásená reaktivácia vírusu, vrátane prípadov reaktivácie herpetického vírusu (napr. herpes zoster, herpes simplex) (pozri časť 4.8). V klinických skúšaníach s reumatoidnou artritídou bol herpes zoster hlásený častejšie u pacientov  $\geq 65$  rokov, ktorí už boli liečení oboma biologickými aj konvenčnými DMARD. Ak sa u pacienta objaví herpes zoster, liečba Olumiantom sa má dočasne prerušiť až do vyliečenia epizódy.

Skríning na vírusovú hepatitídu sa má uskutočniť v súlade s klinickými smernicami pred začiatkom liečby Olumiantom. Pacienti s preukázanou infekciou aktívnej hepatitídy B alebo C boli z klinických skúšaní vylúčení. Pacienti s pozitívnym výsledkom na protilátky hepatitídy C, ale negatívnym výsledkom na vírus RNA hepatitídy C, mohli byť zaradení do klinického skúšania. Do klinického skúšania mohli byť zaradení aj pacienti s povrchovými protilátkami hepatitídy B a jadrovými protilátkami hepatitídy B, bez povrchového antigénu hepatitídy B; títo pacienti majú byť sledovaní na

expresiu DNA vírusu hepatitídy B (HBV). Ak sa zistí HBV DNA, je potrebné poradiť sa s hepatológom, aby sa zistilo, či je prerušenie liečby odôvodnené.

### Očkovanie

U pacientov užívajúcich baricitinib nie sú k dispozícii žiadne údaje o odpovedi na očkovanie živými vakcínami. Neodporúča sa očkovanie živými, oslabenými vakcínami v priebehu alebo bezprostredne pred liečbou Olumiantom. Pred začatím liečby Olumiantom sa odporúča, aby všetkým pacientom boli poskytnuté aktuálne informácie o imunizácii v súlade so súčasnými očkovacími pravidlami.

### Lipidy

U pacientov liečených baricitinibom bolo v porovnaní s pacientmi s placebom hlásené od dávky závislé zvýšenie tukových parametrov v krvi (pozri časť 4.8). Zvýšený LDL cholesterol klesol po liečbe statínmi na úroveň pred liečbou. Lipidové parametre sa majú hodnotiť približne 12 týždňov po začiatku liečby Olumiantom, a následne sa pacienti majú liečiť v súlade s medzinárodnými klinickými smernicami pre hyperlipidémiu. Nebol zistený vplyv zvýšenia lipidových parametrov na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu.

### Zvýšenie hodnoty pečeňových transamináz

U pacientov liečených baricitinibom bolo hlásené od dávky závislé zvýšenie aktivity alanínaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) v krvi, v porovnaní s placebom (pozri časť 4.8). U menej ako 1 % pacientov v klinických skúškaniach bolo hlásené zvýšenie hodnôt ALT a AST na  $\geq 5$  a  $\geq 10$ -násobok hornej hranice normy (ULN). V klinických skúškaniach s reumatoidnou artritídou u dovtedy neliečených pacientov mala kombinácia s metotrexátom v porovnaní s liečbou baricitinibom v monoterapii za následok zvýšenie frekvencie výskytu zvýšených hodnôt pečeňových transamináz (pozri časť 4.8).

Ak sa počas štandardnej liečby pacienta pozoruje zvýšenie ALT alebo AST a existuje podozrenie na liekom spôsobené poškodenie pečene, liečba Olumiantom sa má dočasne prerušiť, kým sa táto diagnóza nevytlúči.

### Zhubné nádory

U pacientov s reumatoidnou artritídou sa zvyšuje riziko výskytu zhubných nádorov, vrátane lymfómov. Imunomodulačné lieky môžu zvyšovať riziko vzniku zhubných nádorov, vrátane lymfómov. Na vyhodnotenie možného výskytu zhubných nádorov po expozícii baricitinibu nemáme dostatok klinických údajov. Vyhodnocovanie dlhodobej bezpečnosti ešte prebieha.

### Žilový tromboembolizmus

U pacientov užívajúcich baricitinib boli hlásené prípady hlbokaj žilovej trombózy (HŽT) a pľúcnej embólie (PE). Olumiant sa má užívať s opatrnosťou u pacientov s rizikovými faktormi HŽT / PE, akými sú vyšší vek, obezita, anamnéza HŽT / PE alebo u pacientov podstupujúcich operáciu a imobilizáciu. Ak sa vyskytnú klinické príznaky HŽT / PE, liečba Olumiantom sa má ukončiť, pacientov je treba okamžite vyšetriť a nasadiť vhodnú liečbu.

## Laboratórne monitorovanie

Tabuľka č. 1. Pokyny na laboratórne meranie a monitorovanie

Laboratórne meranie	Postup	Pokyny na monitorovanie
Lipidové parametre	Pacienti sa majú liečiť v súlade s medzinárodnými klinickými smernicami pre hyperlipidémiu.	12 týždňov od začiatku liečby a potom v súlade s medzinárodnými klinickými smernicami pre hyperlipidémiu.
Absolútny počet neutrofilov (ANC)	Ak je ANC < 1 x 10 <sup>9</sup> buniek/l, liečba sa má prerušiť a môže sa začať znova vtedy, ak sa ANC vráti na hodnotu vyššiu ako je uvedené.	Pred začiatkom liečby a potom v súlade so štandardnou liečbou pacienta.
Absolútny počet lymfocytov (ALC)	Ak je ALC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> buniek/l, liečba sa má prerušiť a môže sa začať znova vtedy, ak sa ALC vráti na hodnotu vyššiu ako je uvedené.	
Hemoglobín (Hb)	Ak je Hb < 8 g/dl, liečba sa má prerušiť a môže sa začať znova vtedy, ak sa Hb vráti na hodnotu vyššiu ako je uvedené.	
Pečeňové transaminázy	Ak je podozrenie na poškodenie pečene vyvolané liekmi, liečba sa má dočasne prerušiť.	

## Imunosupresívne lieky

Kombinácia s biologickými DMARD, biologickými imunomodulátormi ani s inými inhibítormi Janus kinázy (JAK) sa neodporúča, pretože nemožno vylúčiť riziko ďalšej imunosupresie.

Pri reumatoidnej artritíde sú obmedzené údaje týkajúce sa užívania baricitinibu so silnými imunosupresívami (napr. azatioprínom, takrolimom, cyklosporínom) a pri užívaní týchto kombinácií sa vyžaduje opatrnosť (pozri časť 4.5).

Pri atopickej dermatitíde sa kombinácia s cyklosporínom či s inými účinnými imunosupresívami ešte neskúmala a ani sa neodporúča (pozri časť 4.5).

## Precitlivosť

Z post marketingových sledovaní boli hlásené prípady precitlivosti na liek súvisiace s podaním baricitinibu. Ak sa vyskytne akákoľvek závažná alergická alebo anafylaktická reakcia, liečba baricitinibom sa má okamžite ukončiť.

## Divertikulitída

V klinických skúšaníach a zo zdrojov po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady divertikulitídy agastrointestinálnej perforácie. Baricitinib sa má používať s opatrnosťou u pacientov s divertikulovou chorobou a najmä u pacientov dlhodobo súbežne liečených liekmi, pri ktorých existuje zvýšené riziko divertikulitídy: nesteroidné protizápalové lieky, kortikosteroidy a opioidy. Pacientov, u ktorých sa nanovo vyskytli abdominálne prejavy a príznaky, je potrebné urýchlene vyšetriť, aby sa včas diagnostikovala divertikulitída alebo gastrointestinálna perforácia.

## Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

### Farmakodynamické interakcie

#### *Imunosupresívne lieky*

Kombinácia s biologickými DMARD, biologickými imunomodulátormi ani inými JAK inhibítormi nebola skúmaná. Pri reumatoidnej artritíde užívanie baricitinibu so silnými imunosupresívnymi liekmi ako napríklad azatioprínom, takrolimom alebo cyklosporínom bolo v klinických skúšaníach s baricitinibom obmedzené a nemožno vylúčiť riziko ďalšej imunosupresie. Pri atopickú dermatitíde sa kombinácia s cyklosporínom či s inými účinnými imunosupresívami ešte neskúmala a ani sa neodporúča (pozri časť 4.4).

### Možnosti vplyvu iných liekov na farmakokinetiku baricitinibu

#### *Transportéry*

*In vitro* je baricitinib substrátom pre organický aniónový transportér (OAT)3, P-glykoproteín (Pgp), proteín rezistencie voči rakovine prsníka (breast cancer resistance protein - BCRP) a proteín viac liekovej a toxickéj extrúzie (multidrug and toxic extrusion protein - (MATE)2-K).

Vo farmakologickom klinickom skúšaní malo dávkovanie probenecidu (inhibítora OAT3 so silným inhibičným potenciálom) za následok približne 2-násobný nárast  $AUC_{(0-\infty)}$  bezo zmeny  $t_{max}$  alebo  $C_{max}$  baricitinibu. Dávka 2 mg raz denne sa preto odporúča pacientom užívajúcim inhibítora OAT3 so silným inhibičným potenciálom, ako je napr. probenecid, 2 mg raz denne (pozri časť 4.2).

Neuskutočnilo sa žiadne farmakologické klinické skúšanie s inhibítormi OAT3 so slabším inhibičným potenciálom. Prekursor leflunomid sa rýchlo mení na teriflunomid, ktorý je slabým inhibítormi OAT3, a preto môže viesť k zvýšeniu expozície baricitinibu. Keďže sa neuskutočnili cieľené interakčné štúdie, je pri súbežnom podávaní leflunomidu a teriflunomidu s baricitinibom potrebná opatrnosť. Súbežné užívanie OAT3 inhibítora ibuprofenu a diklofenaku môže viesť ku zvýšenej expozícii baricitinibu, hoci inhibičný potenciál OAT3 je nižší v porovnaní s probenecidom, a preto sa neočakáva klinicky významná interakcia. Súčasné podávanie baricitinibu s cyklosporínom (inhibítormi Pgp/BCRP) alebo metotrexátom (substrátom niekoľkých transportérov vrátane OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 a MRP4) nemalo za následok žiadny klinicky významný účinok na expozíciu baricitinibu.

#### *Enzýmy cytochrómu P450*

*In vitro* je baricitinib substrátom enzýmu cytochrómu P450 (CYP)3A4, hoci menej ako 10 % dávky sa metabolizuje oxidáciou. Vo farmakologických klinických skúšaníach nemalo súbežné užívanie baricitinibu s ketokonazolom (silným inhibítormi CYP3A) za následok žiadny klinicky významný účinok na farmakokinetiku baricitinibu. Súbežné užívanie baricitinibu s flukonazolom (stredne silným inhibítormi CYP3A/CYP2C19/CYP2C9) alebo s rifampicínom (silným induktormi CYP3A) nemalo za následok žiadne klinicky významné zmeny na expozíciu baricitinibu.

#### *Lieky upravujúce žalúdočné pH*

Zvýšenie žalúdočného pH pri užívaní omeprazolu nemalo žiadny klinický vplyv na expozíciu baricitinibu.

### Možnosti vplyvu baricitinibu na farmakokinetiku iných liekov

#### *Transportéry*

*In vitro* baricitinib nie je inhibítormi OAT1, OAT2, OAT3, organického kationového transportéra (OCT) 2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 a MATE2-K v klinicky relevantných koncentráciách. Baricitinib môže byť klinicky relevantným inhibítormi OCT1, ale v súčasnosti nie sú známe žiadne substráty selektívne pre OCT1, pre ktoré by sa dali predpovedať klinicky významné interakcie. Vo farmakologických klinických skúšaníach sa nevyskytli žiadne klinicky významné účinky na expozíciu pri súčasnom podávaní baricitinibu s digoxínom (substrátom Pgp) ani s metotrexátom (substrátom niekoľkých transportérov).

### *Enzýmy cytochrómu P450*

Vo farmakologických klinických skúšaní nemalo súčasné podávanie baricitinibu so substrátmi CYP3A simvastatínom, etinylestradiolom alebo levonorgestrelom za následok žiadne klinicky významné zmeny vo farmakokinetike týchto liečiv.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Bolo dokázané, že dráha JAK/STAT sa podieľa na bunkovej adhezii a bunkovej polarite, ktorá môže mať vplyv na skorý embryonálny vývin. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o užívaní baricitinibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Baricitinib bol teratogénny u potkanov a králikov. Štúdie na zvieratách naznačujú, že baricitinib môže mať vo vyšších dávkach nežiaduci vplyv na vývin kostí *in utero*.

Olumiant je počas gravidity kontraindikovaný (pozri časť 4.3). Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby a najmenej 1 týždeň po liečbe používať účinnú antikoncepciu. Ak pacientka otehotnie v priebehu užívania Olumiantu, rodičia majú byť informovaní o možnom riziku pre plod.

### Dojčenie

Nie je známe, či sa baricitinib/ jeho metabolity vylučujú do ľudského materského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje preukázali vylučovanie baricitinibu do mlieka u zvierat (pozri časť 5.3).

Nedá sa vylúčiť riziko pre novorodencov/dojčatá a Olumiant sa počas dojčenia nemá užívať. Je potrebné sa rozhodnúť, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu Olumiantom, pričom je potrebné vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu.

### Fertilita

Štúdie na zvieratách naznačujú, že liečba baricitinibom môže počas liečby potenciálne znižovať ženskú fertilitu, ale nemá žiadny účinok na mužskú spermatogézu (pozri časť 5.3).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Olumiant nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn bezpečnostného profilu

V placebom kontrolovaných klinických skúšaní s reumatoidnou artritídou v trvaní najviac 16 týždňov, najčastejšími nežiaducimi liekovými reakciami (ADR) vyskytujúcimi sa u  $\geq 2$  % pacientov liečených Olumiantom v monoterapii alebo v kombinácii s bežnými syntetickými DMARD boli zvýšený LDL cholesterol (33,6 %), infekcie horných dýchacích ciest (14,7 %) a bolesť hlavy (3,8 %). Infekcie hlásené pri liečbe Olumiantom zahŕňali herpes zoster (1,4%).

V placebom kontrolovaných klinických skúšaní s atopickou dermatitídou v trvaní najviac 16 týždňov, najčastejšie hlásené ADR vyskytujúce sa u  $\geq 2$  % pacientov liečených Olumiantom v monoterapii alebo v kombinácii s lokálnymi kortikosteroidmi boli podobné ako pri reumatoidnej artritíde okrem zvýšeného LDL cholesterolu (13,2 %) a herpesu simplex (6,1 %). U pacientov liečených baricitinibom v klinických skúšaní s atopickou dermatitídou sa herpes zoster vyskytoval veľmi zriedkavo.



## Prehľad nežiaducich reakcií v tabuľke

### *Reumatoidná artritída*

V klinických skúšaní zameraných na reumatoidnú artritídu bolo Olumiantom liečených celkovo 3 770 pacientov, čo predstavuje 10 127 paciento-rokov expozície. Z nich bolo 2 960 pacientov s reumatoidnou artritídou najmenej rok vystavených účinkom Olumiantu.

Na vyhodnotenie bezpečnosti Olumiantu v porovnaní s placebom počas 16 týždňov od začiatku liečby bolo integrovaných sedem placebom kontrolovaných klinických skúšaní (1 142 pacientov s dávkou 4 mg raz denne a 1 215 pacientov s placebom).

### *Atopická dermatitída*

Olumiantom bolo v klinických štúdiách s atopickou dermatitídou liečených celkovo 2 531 pacientov, čo predstavuje celkom 2 247 paciento-rokov expozície. Z nich bolo 1 106 pacientov s atopickou dermatitídou najmenej rok vystavených účinkom Olumiantu.

Na vyhodnotenie bezpečnosti Olumiantu v porovnaní s placebom počas 16 týždňov od začiatku liečby bolo integrovaných päť placebom kontrolovaných štúdií (489 pacientov s dávkou 4 mg raz denne a 743 pacientov s placebom).

### Tabuľka č. 2. Nežiaduce reakcie

Frekvencia výskytu: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ). Frekvencie výskytu v tabuľke 2 vychádzajú z integrovaných údajov oboch indikácií - reumatoidnej artritídy aj atopickej dermatitídy – pokiaľ nie je uvedené inak; ak boli značné rozdiely vo frekvencii výskytu zaznamenané iba pri jedinej indikácii, sú uvedené v poznámkach pod tabuľkou.

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>
Infekcie a nákazy	infekcie horných dýchacích ciest	herpes zoster <sup>b</sup> herpes simplex gastroenteritída infekcie močových ciest pneumónia <sup>d</sup>	
Poruchy krvi a lymfatického systému		trombocytóza >600 x 10 <sup>9</sup> buniek/l <sup>a, d</sup>	neutropénia <1 x 10 <sup>9</sup> buniek/l <sup>a</sup>
Poruchy metabolizmu a výživy	hypercholesterolémia <sup>a</sup>		hypertriglyceridémia <sup>a</sup>
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		nevoľnosť <sup>d</sup> bolesť brucha	divertikulitída
Poruchy pečene a žlčových ciest		zvýšené ALT $\geq 3 \times \text{ULN}^{\text{a, d}}$	zvýšené AST $\geq 3 \times \text{ULN}^{\text{a}}$
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka akné <sup>c</sup>	
Poruchy imunitného systému			opuch tváre, urtikária
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			pľúcna embólia
Poruchy ciev			hlboká žilová trombóza

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšená kreatínfosfokináza >5 x ULN <sup>a, c</sup>	zvýšenie hmotnosti

<sup>a</sup> Zahŕňa zmeny zistené počas laboratórneho monitorovania (pozri text nižšie).

<sup>b</sup> Frekvencia výskytu herpesu zoster vychádza z klinických skúšaní s reumatoidnou artritídou.

<sup>c</sup> Frekvencia výskytu akné a zvýšenej kreatínfosfokinázy >5 x ULN vychádza zo zlúčených klinických skúšaní s reumatoidnou artritídou a atopickou dermatitídou. U pacientov liečených baricitinibom v klinických skúšaníach s reumatoidnou artritídou bola frekvencia výskytu týchto udalostí menej častá.

<sup>d</sup> Frekvencia výskytu zápalu pľúc, trombocytózy >600 x 10<sup>9</sup> buniek/l, nevoľnosti a ALT ≥3 x ULN vychádza zo zlúčených klinických skúšaní s reumatoidnou artritídou a atopickou dermatitídou. U pacientov liečených baricitinibom v klinických skúšaníach s atopickou dermatitídou bola frekvencia výskytu týchto udalostí menej častá.

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Poruchy gastrointestinálneho traktu*

V klinických štúdiách s reumatoidnou artritídou u dovtedy neliečených pacientov bola frekvencia nevoľnosti v priebehu 52 týždňov vyššia pri kombinovanej liečbe metotrexátom a Olumiantom (9,3 %) oproti liečbe metotrexátom v monoterapii (6,2 %) alebo Olumiantom v monoterapii (4,4 %). Nevoľnosť bola najčastejšia v priebehu prvých 2 týždňov liečby. V klinických štúdiách s atopickou dermatitídou v trvaní najviac 16 týždňov bola frekvencia výskytu nevoľnosti počas liečby Olumiantom 0,8 %.

V kontrolovaných štúdiách s reumatoidnou artritídou v trvaní najviac 16 týždňov sa bolesť brucha vyskytla u 2,1 % pacientov liečených Olumiantom 4 mg a u 1,4 % pacientov užívajúcich placebo. Frekvencia výskytu bolesti brucha v klinických štúdiách s atopickou dermatitídou bola podobná. Tieto prípady boli obvykle mierne, prechodného charakteru, nespájali sa s infekciami ani so zápalovými gastrointestinálnymi poruchami a nevedli k prerušeniu liečby.

#### *Infekcie*

##### Reumatoidná artritída

V kontrolovaných klinických skúšaníach v trvaní do 16 týždňov bola miera výskytu všetkých infekcií (miera výskytu pacientov s ≥ 1 príhodou na 100 paciento-rokov expozície) 101 s Olumiantom v porovnaní s 83 v skupine s placebom. Väčšina infekcií bola mierna až stredne závažná. V klinických skúšaníach, ktoré zahŕňali obe dávky, boli infekcie hlásené u 31,9 % pacientov v skupine so 4 mg, 28,8 % v skupine s 2 mg a 24,1 % pacientov v skupine s placebom v období do 16 týždňov. Hlásená miera výskytu ADR súvisiacich s infekciou u Olumiantu v porovnaní s placebom bola: infekcie horných dýchacích ciest (14,7 % oproti 11,7 %), infekcie močových ciest (3,4 % oproti 2,7 %), gastroenteritída (1,6 % oproti 0,8 %), herpes simplex (1,8 % oproti 0,7 %) a herpes zoster (1,4 % oproti 0,4 %). U dovtedy neliečených pacientov v období do 52 týždňov bola frekvencia výskytu infekcií horných dýchacích ciest vyššia pri kombinovanej liečbe metotrexátom a Olumiantom (26,0 %) v porovnaní s metotrexátom v monoterapii (22,9 %) alebo s Olumiantom v monoterapii (22,0 %). Miera výskytu závažných infekcií bola s Olumiantom (1,1 %) podobná ako pri placebe (1,2 %). Najčastejšie závažné infekcie pri liečbe Olumiantom boli herpes zoster a celulitída. Miera výskytu závažných infekcií ostala počas dlhodobej expozície stabilná. Celková miera výskytu závažných infekcií v programe klinického skúšania bola 3,2 na 100 paciento-rokov.

##### Atopická dermatitída

V kontrolovaných klinických štúdiách v trvaní najviac 16 týždňov bola miera výskytu všetkých infekcií (počet pacientov s ≥ 1 udalosťou na 100 paciento-rokov expozície) 155 v skupine s Olumiantom 4 mg v porovnaní so 118 v skupine s placebom. Väčšina infekcií bola miernych až

stredne závažných. V skupine so 4 mg bolo po dobu najviac 16 týždňov zaznamenaných 31,5 % pacientov s infekciami, v skupine s 2 mg 29,8 % a v skupine s placebom 24,2 % pacientov s infekciami. Percento pacientov, ktorí hlásili ADR súvisiace s infekciou pri liečbe Olumiantom 4 mg v porovnaní s tými, ktorí užívali placebo: infekcie horných dýchacích ciest (17,5 % oproti 14,1%), infekcie močových ciest (2,0 % oproti 0,8 %), gastroenteritída (1,2 % oproti 0,5 %), herpes simplex (6,1 % oproti 2,7 %), herpes zoster (0 % oproti 0,3 %) a zápal pľúc (0 % oproti 0,1 %). V klinických štúdiách s atopickou dermatitídou bola frekvencia výskytu infekcií obvykle podobná tej, ktorá bola pozorovaná u pacientov s reumatoidnou artritídou, okrem zápalu pľúc, ktorý bol menej častý a herpes zoster, ktorý bol veľmi zriedkavý. Pri liečbe Olumiantom 4 mg sa vyskytlo menej kožných infekcií vyžadujúcich antibiotickú liečbu (3,4 %) ako pri užívaní placeba (4,4 %). Rovnaké percento pacientov so závažnými infekciami bolo zaznamenané u Olumiantu 4 mg aj u placeba (0,6 %). Celková miera výskytu závažných infekcií pri liečbe baricitinibom v programe klinických skúšaní s atopickou dermatitídou bola 2,1 na 100 paciento-rokov.

#### *Zvýšené pečeňové transaminázy*

V kontrolovaných štúdiách s reumatoidnou artritídou v trvaní do 16 týždňov sa pozorovalo zvýšenie alanínaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST)  $\geq 3x$  horný limit normy (ULN) u 1,4 % a 0,8 % pacientov liečených Olumiantom, v porovnaní s 1,0 % a 0,8 % pacientov liečených placebom.

U dovtedy neliečených pacientov mala kombinácia Olumiantu s potenciálne hepatotoxickými liekmi, akým je napríklad metotrexát, za následok nárast frekvencie výskytu tohto zvýšenia. V období do 52 týždňov bola frekvencia výskytu zvýšených hodnôt ALT a AST  $\geq 3 x$  ULN vyššia pri kombinovanej liečbe metotrexátom a Olumiantom (7,5 % a 3,8 %) v porovnaní s metotrexátom v monoterapii (2,9 % a 0,5 %) alebo s Olumiantom v monoterapii (1,9 % a 1,3 %).

V kontrolovaných štúdiách s atopickou dermatitídou v trvaní najviac 16 týždňov bolo menej často pozorované zvýšenie ALT a AST  $\geq 3 x$  ULN u 0,2 % a 0,5 % pacientov liečených Olumiantom 4 mg (v uvedenom poradí), v porovnaní s 0,8 % a 0,8 % u pacientov užívajúcich placebo.

V oboch indikáciách bolo hlásené od dávky závislé zvýšenie aktivity ALT a AST v krvi, v štúdiách s trvaním viac ako 16 týždňov, väčšina prípadov zvýšenia hodnôt pečeňovej transaminázy bola asymptomatická a mala prechodný charakter. Vzorec a miera výskytu zvýšenia ALT/AST zostali stabilné v priebehu času, vrátane dlhodobej predĺženej štúdie.

#### *Zvýšenie hladiny lipidov*

V klinických štúdiách s reumatoidnou artritídou liečba baricitinibom súvisela so zvýšením lipidových parametrov závislých od dávky vrátane celkového cholesterolu, triglyceridov, LDL cholesterolu a HDL cholesterolu. Nevyskytla sa žiadna zmena v pomere LDL/HDL. V 12. týždni sa pozorovalo zvýšenie hodnôt a potom sa ustálili na vyššej úrovni ako pri vstupnom vyšetrení, vrátane dlhodobého predĺženia klinického skúšania. V klinických skúšaní, ktoré zahŕňali obe dávky, bola pri zvýšenom celkovom cholesterolu  $\geq 5,17$  mmol/l hlásenom u 48,8 %, 34,7 % a 17,8 % pacientov pozorovaná súvislosť s dávkou lieku v trvaní 16 týždňov v skupinách liečby s dávkami 4 mg, 2 mg a s placebom, v uvedenom poradí.

Zvýšená hladina LDL cholesterolu klesla na hladinu pred liečbou ako odpoveď na liečbu statínmi.

V klinických štúdiách s atopickou dermatitídou sa liečba baricitinibom spájala so zvýšením lipidových parametrov vrátane celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a HDL cholesterolu. Zvýšenie bolo zaznamenané v 12. týždni a priemerný celkový cholesterol a LDL cholesterol zostali zvýšené až do 52. týždňa. Pomer LDL/HDL sa nezvýšil. V kontrolovaných štúdiách v trvaní najviac 16 týždňov nebol zaznamenaný žiadny vzťah závislý od dávky u celkového cholesterolu, LDL cholesterolu ani u HDL cholesterolu. Nezvýšila sa ani hladina triglyceridov.

V kontrolovaných štúdiách v trvaní najviac 16 týždňov boli zaznamenané tieto hodnoty Olumiantu oproti placebo:

- zvýšený celkový cholesterol  $\geq 5,17$  mmol/l:
  - reumatoidná artritída: 49,1 % oproti 15,8 %
  - atopická dermatitída: 20,7 % oproti 10,0 %
- zvýšený LDL cholesterol  $\geq 3,36$  mmol/l:
  - reumatoidná artritída: 33,6 % oproti 10,3 %
  - atopická dermatitída: 13,2 % oproti 6,3 %
- zvýšený HDL cholesterol  $\geq 1,55$  mmol/l:
  - reumatoidná artritída: 42,7 % oproti 13,8 %
  - atopická dermatitída: 25,3 % oproti 14,7 %
- zvýšené triglyceridy  $\geq 5,65$  mmol/l:
  - reumatoidná artritída: 0,4 % oproti 0,5 %
  - atopická dermatitída: 0,7 % oproti 0,8 %

#### *Kreatínfosfokináza (CPK)*

V kontrolovaných štúdiách s reumatoidnou artritídou v trvaní najviac 16 týždňov sa menej často vyskytovali zvýšené hodnoty CPK. Významné zvýšenie ( $> 5$  x ULN) sa vyskytlo u 0,8 % pacientov liečených Olumiantom aj u 0,3 % pacientov liečených placebo. Súvislosť s dávkou lieku bola pozorovaná pri zvýšenej CPK  $\geq 5$  x ULN normálu hlásenej u 1,5 %, 0,8 % a 0,6 % pacientov v 16. týždni v skupinách s dávkami 4 mg, 2 mg a v skupine s placebo, v uvedenom poradí.

V kontrolovaných klinických štúdiách s atopickou dermatitídou v trvaní najviac 16 týždňov zvýšené hodnoty CPK boli časté a vyskytli sa u 3,3 %; 2,5 % a 1,9 % pacientov liečených Olumiantom 4 mg, 2 mg a placebo. V oboch indikáciách väčšina prípadov bola prechodná a nevyžadovala ukončenie liečby.

V klinických skúšaníach s reumatoidnou artritídou a atopickou dermatitídou sa nevyskytli žiadne potvrdené prípady rabdomyolýzy. Zvýšená CPK bola pozorovaná vo 4. týždni a potom ostala stabilná na vyšších hodnotách ako pri vstupnom vyšetrení, vrátane dlhodobého predĺženia klinického skúšania.

#### *Neutropénia*

V kontrolovaných klinických štúdiách s reumatoidnou artritídou a atopickou dermatitídou v trvaní najviac 16 týždňov sa u 0,2 % pacientov liečených Olumiantom objavilo zníženie počtu neutrofilov pod  $1 \times 10^9$  buniek/l v porovnaní s 0 % pacientov liečených placebo. Medzi zníženým počtom neutrofilov a výskytom závažných infekcií nebola jasná súvislosť. V klinických skúšaníach však bola liečba prerušená ako odpoveď na  $ANC < 1 \times 10^9$  buniek/l. Charakter a výskyt zníženého počtu neutrofilov ostal v priebehu času stabilný na hodnote nižšej ako pri vstupnom vyšetrení, vrátane dlhodobého predĺženia klinického skúšania.

#### *Trombocytóza*

V kontrolovaných klinických štúdiách s reumatoidnou artritídou v trvaní 16 týždňov sa vyskytol zvýšený počet krvných doštičiek nad  $600 \times 10^9$  buniek/l u 2,0 % pacientov liečených Olumiantom v dávke 4 mg a u 1,1 % pacientov liečených placebo. V kontrolovaných klinických štúdiách s atopickou dermatitídou v trvaní najviac 16 týždňov sa vyskytlo zvýšenie počtu krvných doštičiek nad  $600 \times 10^9$  buniek/l u 0,6 % pacientov liečených Olumiantom 4 mg a u 0 % pacientov užívajúcich placebo. Frekvencia výskytu trombocytózy v štúdiách s atopickou dermatitídou bola menej častá a nižšia ako frekvencia zaznamenaná u pacientov s reumatoidnou artritídou.

Medzi zvýšeným počtom krvných doštičiek a nežiaducimi účinkami z trombotickej príčiny nebola pozorovaná žiadna súvislosť. Charakter a výskyt zvýšeného počtu krvných doštičiek ostal v priebehu času stabilný na hodnote vyššej ako pri vstupnom vyšetrení, vrátane dlhodobého predĺženia klinického skúšania.

## Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

### **4.9 Predávkovanie**

V klinických skúšaní sa počas 10 dní podávali jednotlivé dávky do 40 mg a opakované dávky do 20 mg denne bez prejavov toxicity, ktorá by obmedzila dávkovanie. Nežiaduce účinky boli porovnateľné s nežiaducimi účinkami pozorovanými pri nižších dávkach a neboli zistené žiadne konkrétne toxické prejavy. Farmakokinetické údaje o jednotlivých dávkach 40 mg u zdravých dobrovoľníkov naznačujú, že sa do 24 hodín očakáva vyše 90 % eliminácia podanej dávky. V prípade predávkovania sa odporúča, aby bol pacient sledovaný na prejavy a príznaky nežiaducich reakcií. Pacienti, u ktorých sa objavia nežiaduce reakcie, majú dostať vhodnú liečbu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: selektívne imunosupresíva, ATC kód: L04AA37

#### Mechanizmus účinku

Baricitinib je selektívny a reverzibilný inhibítor Janus kinázy (JAK)1 a JAK2. V testoch na izolovaných enzýmoch baricitinib inhiboval aktivity JAK1, JAK2, tyrozínkinázy 2 a JAK3 s hodnotami  $IC_{50}$  5,9; 5,7, 53 a  $> 400$  nM, v uvedenom poradí.

Janus kinázy (JAK) sú enzýmy, ktoré z receptorov na povrchu bunky prenášajú intracelulárne signály pre množstvo cytokínov a rastových faktorov zapojených do hematopoézy, zápalu a funkcie imunitného systému. V rámci vnútrobunkovej signálnej dráhy JAK fosforylujú a tým aktivujú signálne transduktory a aktivátory transkripcie (STAT), čím dochádza k aktivácii génovej expresie vo vnútri bunky. Baricitinib moduluje tieto signálne dráhy čiastočnou inhibíciou enzymatickej aktivity JAK1 a JAK2, čím sa zníži fosforylácia a aktivácia STAT.

#### Farmakodynamické účinky

##### *Inhibícia fosforylácie STAT3 indukovanej interleukínom IL-6*

Podávanie baricitinibu malo za následok od dávky lieku závislú inhibíciu fosforylácie STAT3 indukovanej IL-6 v krvi zdravých osôb s maximálnou inhibíciou pozorovanou 2 hodiny po podaní dávky, ktorá sa do 24 hodín vrátila na hodnotu blízku základnej hodnote.

##### *Imunoglobulíny*

Priemerné hodnoty sérových IgG, IgM a IgA klesli do 12 týždňov od začiatku liečby Olumiantom a ostali stabilné na hodnote nižšej ako boli základné hodnoty počas najmenej 104 týždňov. U väčšiny pacientov sa zmeny v imunoglobulínoch vyskytovali v normálnom referenčnom rozsahu.

##### *Lymfocyty*

Priemerný absolútny počet lymfocytov sa zvýšil do 1 týždňa od začiatku liečby Olumiantom, vrátil sa na základnú hodnotu do 24. týždňa a potom ostal stabilný počas najmenej 104 týždňov. U väčšiny pacientov sa zmeny počtu lymfocytov vyskytovali v normálnom referenčnom rozsahu.

### *C-reaktívny proteín*

U pacientov s reumatoidnou artritídou bol pozorovaný pokles C-reaktívneho proteínu v sére (CRP) už v 1. týždni po začiatku liečby Olumiantom a počas celého podávania lieku sa táto hodnota udržala.

### *Kreatinín*

Pri reumatoidnej artritíde baricitinib indukoval vyššie priemerné zvýšenie hladiny sérového kreatinínu s hodnotou 3,8  $\mu\text{mol/l}$  po dvoch týždňoch liečby v porovnaní s placebom, hodnoty ktorého potom ostali stabilné až do 104. týždňa liečby. Môže to byť v dôsledku baricitinibovej inhibície sekrécie kreatinínu v renálnych tubuloch. Preto odhad glomerulárnej filtrácie na základe sérového kreatinínu môže byť mierne znížený, bez skutočného zníženia funkcie obličiek alebo výskytu renálnych nežiaducich účinkov. Obdobné pozorovania boli uskutočnené aj pri atopickej dermatitíde. Pri atopickej dermatitíde sa baricitinib spájal s poklesom hodnoty cystatínu C (používaného tiež na odhad rýchlosti glomerulárnej filtrácie) o 0,1 mg/l v 4. týždni, pričom do 16. týždňa už nebol zaznamenaný žiaden ďalší pokles.

### *Kožné modely in vitro*

V in-vitro ľudskom kožnom modeli vystavenom vplyvu prozápalových cytokínov (t.j. IL-4, IL-13, IL-31), baricitinib znižoval expresiu pSTAT3 v epidermálnych keratínocytoch a zvyšoval expresiu filagrínu, proteínu, ktorý zohráva úlohu v bariérovej funkcii kože a v patogeneze atopickej dermatitídy.

### Vakcinačná štúdia

Vplyv baricitinibu na humorálnu odpoveď na neživé vakcíny sa hodnotil u 106 pacientov s RA stabilne užívajúcich 2 alebo 4 mg baricitinibu, ktorí dostávali inaktivovanú pneumokokovú alebo tetanusovú vakcínu. Väčšina týchto pacientov ( $n = 94$ ) užívala súčasne metotrexát. Pre celkovú populáciu pneumokoková vakcinácia viedla k uspokojivej IgG imunitnej odpovedi u 68,0 % (95 % CI: 58,4 %, 76,2 %) pacientov. U 43,1 % (95 % CI: 34,0 %, 52,8 %) pacientov sa dosiahla uspokojivá IgG imunitná odpoveď na očkovanie proti tetanu.

### Klinická účinnosť

#### Reumatoidná artritída

Účinnosť a bezpečnosť Olumiantu podávaného raz denne bola hodnotená v 4 randomizovaných, dvojito zaslepených, multicentrických klinických skúšaní fázy III u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou diagnostikovanou v súlade s kritériami ACR/EULAR 2010 (pozri tabuľku č. 3). Zaradení boli pacienti starší ako 18 rokov. Pri vstupnom vyšetrení sa vyžadovala prítomnosť najmenej 6 bolestivých a 6 opuchnutých kĺbov. Všetci pacienti, ktorí absolvovali tieto klinické skúšania, boli vhodní na zaradenie do dlhodobého predĺženia klinického skúšania s nepretržitou liečbou v trvaní najviac 4 roky.

Klinické skúšanie RA-BEGIN u pacientov predtým neliečených MTX pomáha cieľovej populácii pacientov s nedostatočnou odpoveďou alebo neznášanlivosťou iných DMARD (časť 4.1).

Tabuľka č. 3. Zhrnutie klinického skúšania (KS)

Názov KS (trvanie)	Populácia (počet)	Liečebné ramená	Zhrnutie výsledkov kľúčových meraní
RA-BEGIN (52 týždňov)	neliečení MTX <sup>1</sup> (584)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Olumiant 4 mg QD</li> <li>• Olumiant 4 mg QD + MTX</li> <li>• MTX</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primárny koncový ukazovateľ: ACR20 v 24. týždni</li> <li>• Fyzické funkcie (HAQ-DI)</li> <li>• RTG progresia (mTSS)</li> <li>• Nízka aktivita ochorenia a remisia (SDAI)</li> </ul>
RA-BEAM (52 týždňov)	MTX-IR <sup>2</sup> (1305)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Olumiant 4 mg QD</li> <li>• Adalimumab 40 mg SC Q2W</li> <li>• placebo</li> </ul> <p>Všetci pacienti užívajú aj MTX</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primárny koncový ukazovateľ: ACR20 v 12. týždni</li> <li>• Fyzické funkcie (HAQ-DI)</li> <li>• RTG progresia (mTSS)</li> <li>• Nízka aktivita ochorenia a remisia (SDAI)</li> <li>• Ranná stuhnutosť kĺbov</li> </ul>
RA-BUILD (24 týždňov)	cDMARD-IR <sup>3</sup> (684)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Olumiant 4 mg QD</li> <li>• Olumiant 2 mg QD</li> <li>• placebo</li> </ul> <p>Ak sú na začiatku KS stabilní na cDMARD, užívajú aj cDMARD<sup>5</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primárny koncový ukazovateľ: ACR20 v 12. týždni</li> <li>• Fyzické funkcie (HAQ-DI)</li> <li>• Nízka aktivita ochorenia a remisia (SDAI)</li> <li>• RTG progresia (mTSS)</li> <li>• Ranná stuhnutosť kĺbov</li> </ul>
RA-BEACON (24 týždňov)	TNF-IR <sup>4</sup> (527)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Olumiant 4 mg QD</li> <li>• Olumiant 2 mg QD</li> <li>• placebo</li> </ul> <p>Užívajú aj cDMARD<sup>5</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primárny koncový ukazovateľ: ACR20 v týždni č. 12</li> <li>• Fyzické funkcie (HAQ-DI)</li> <li>• Nízka aktivita ochorenia a remisia (SDAI)</li> </ul>

Skratky: QD = raz denne; Q2W = raz za 2 týždne; SC = subkutánne; ACR = American College of Rheumatology; SDAI = zjednodušený index aktivity ochorenia; HAQ-DI = Dotazník hodnotenia zdravia - index postihnutia; mTSS = modifikované celkové Sharpovo skóre

<sup>1</sup> Pacienti, ktorým boli podané menej ako 3 dávky metotrexátu (MTX); dovedy neliečení konvenčnými ani biologickými DMARD.

<sup>2</sup> Pacienti, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na MTX (+/- iné cDMARD); neliečení biologickými liekmi.

<sup>3</sup> Pacienti, ktorí mali nedostatočnú odpoveď alebo s neznášanlivosťou na  $\geq 1$  cDMARD; neliečení biologickými liekmi.

<sup>4</sup> Pacienti, ktorí mali nedostatočnú odpoveď alebo s neznášanlivosťou na  $\geq 1$  bDMARD; vrátane najmenej jedného inhibítora TNF.

<sup>5</sup> Najčastejšie súbežne užívané cDMARD zahŕňali MTX, hydroxychlorochín, leflunomid a sulfasalazín.

#### *Klinická odpoveď*

Vo všetkých klinických skúšaní mali pacienti liečení Olumiantom 4 mg raz denne štatisticky významne vyššiu odpoveď ACR20, ACR50 a ACR70 v 12. týždni v porovnaní s placebom, MTX alebo adalimumabom (pozri tabuľku č. 4). Doba nástupu účinku bola rýchla pri meraniach s významne vyššími odpoveďami pozorovanými už v 1. týždni. Pozorovaná bola nepretržitá, nemenná miera odpovede, pričom odpovede ACR20/50/70 sa udržali ešte najmenej 2 roky vrátane dlhodobého predĺženia klinického skúšania.

Liečba Olumiantom 4 mg v monoterapii alebo v kombinácii s cDMARD mala za následok významnejšie zlepšenie všetkých jednotlivých zložiek ACR vrátane počtu bolestivých a opuchnutých kĺbov, celkového hodnotenia pacienta a lekára, HAQ-DI, hodnotenia bolesti a CRP, v porovnaní s placebom alebo MTX v monoterapii. V klinickom skúšaní RA-BEAM mala liečba Olumiantom za následok významnejšie zlepšenie celkového hodnotenia pacienta a lekára, HAQ-DI, hodnotenia bolesti a CRP v 12., 24. a 52. týždni ako pri adalimumabe.

V placebom kontrolovaných klinických skúšaniach, v ktorých nebol požadovaný MTX bolo 501 pacientov randomizovaných na 2 mg alebo 4 mg baricitinibu, užívali MTX ako doplnkovú liečbu a 303 pacientov užívalo iné konvenčné DMARD ako MTX (približne polovica s MTX a polovica bez). Najčastejším súbežne podávaným DMARD u týchto subjektov boli MTX (79 % pacientov), hydroxychlorochín (19 %), leflunomid (11 %) a sulfasalazín (9 %). V žiadnej podskupine sa nepozorovali významné rozdiely v účinnosti či bezpečnosti definované typom súbežne podávaného DMARD v kombinácii s baricitinibom.

#### *Remisia a nízka aktivita ochorenia*

Štatisticky významne vyššie percento pacientov liečených Olumiantom 4 mg v porovnaní s placebom alebo MTX dosiahlo remisiu, ako je to definované podľa SDAI  $\leq 3,3$  a CDAI  $\leq 2,8$ , v 12. a 24. týždni (tabuľka č. 4).

Vo všetkých 4 klinických skúšaniach dosiahlo nižšiu aktivitu ochorenia alebo remisiu významne vyššie percento pacientov liečených Olumiantom 4 mg v porovnaní s placebom alebo MTX (DAS28-ESR alebo DAS28-hsCRP  $\leq 3,2$  a DAS28-ESR alebo DAS28-hsCRP  $< 2,6$ ) v 12. a 24. týždni.

Vyššia miera výskytu remisie v porovnaní s placebom bola pozorovaná už vo 4. týždni. Ak berieme do úvahy aj údaje z dlhodobého klinického skúšania, miera výskytu remisie a nízkej aktivity ochorenia sa udržala najmenej 2 roky.



Tabuľka č. 4: Odpoveď, remisia a fyzická aktivita

Klinické skúšanie	RA-BEGIN Pacienti neliečení MTX			RA-BEAM Pacienti s MTX-IR			RA-BUILD Pacienti s cDMARD-IR			RA-BEACON Pacienti s 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
<b>ACR20:</b>												
12. týždeň	59 %	79 % <sup>***</sup>	77 % <sup>***</sup>	40 %	70 % <sup>***†</sup>	61 % <sup>***</sup>	39 %	66 % <sup>***</sup>	62 % <sup>***</sup>	27 %	49 % <sup>***</sup>	55 % <sup>***</sup>
24. týždeň	62 %	77 % <sup>**</sup>	78 % <sup>***</sup>	37 %	74 % <sup>***†</sup>	66 % <sup>***</sup>	42 %	61 % <sup>***</sup>	65 % <sup>***</sup>	27 %	45 % <sup>***</sup>	46 % <sup>***</sup>
52. týždeň	56 %	73 % <sup>***</sup>	73 % <sup>***</sup>		71 % <sup>††</sup>	62 %						
<b>ACR50:</b>												
12. týždeň	33 %	55 % <sup>***</sup>	60 % <sup>***</sup>	17 %	45 % <sup>***†</sup>	35 % <sup>***</sup>	13 %	33 % <sup>***</sup>	34 % <sup>***</sup>	8 %	20 % <sup>**</sup>	28 % <sup>***</sup>
24. týždeň	43 %	60 % <sup>**</sup>	63 % <sup>***</sup>	19 %	51 % <sup>***</sup>	45 % <sup>***</sup>	21 %	41 % <sup>***</sup>	44 % <sup>***</sup>	13 %	23 % <sup>*</sup>	29 % <sup>***</sup>
52. týždeň	38 %	57 % <sup>***</sup>	62 % <sup>***</sup>		56 % <sup>†</sup>	47 %						
<b>ACR70:</b>												
12. týždeň	16 %	31 % <sup>***</sup>	34 % <sup>***</sup>	5 %	19 % <sup>***†</sup>	13 % <sup>***</sup>	3 %	18 % <sup>***</sup>	18 % <sup>***</sup>	2 %	13 % <sup>***</sup>	11 % <sup>**</sup>
24. týždeň	21 %	42 % <sup>***</sup>	40 % <sup>***</sup>	8 %	30 % <sup>***†</sup>	22 % <sup>***</sup>	8 %	25 % <sup>***</sup>	24 % <sup>***</sup>	3 %	13 % <sup>***</sup>	17 % <sup>***</sup>
52. týždeň	25 %	42 % <sup>***</sup>	46 % <sup>***</sup>		37 %	31 %						
<b>DAS28-hsCRP ≤ 3,2:</b>												
12. týždeň	30 %	47 % <sup>***</sup>	56 % <sup>***</sup>	14 %	44 % <sup>***†</sup>	35 % <sup>***</sup>	17 %	36 % <sup>***</sup>	39 % <sup>***</sup>	9 %	24 % <sup>***</sup>	32 % <sup>***</sup>
24. týždeň	38 %	57 % <sup>***</sup>	60 % <sup>***</sup>	19 %	52 % <sup>***</sup>	48 % <sup>***</sup>	24 %	46 % <sup>***</sup>	52 % <sup>***</sup>	11 %	20 % <sup>*</sup>	33 % <sup>***</sup>
52. týždeň	38 %	57 % <sup>***</sup>	63 % <sup>***</sup>		56 % <sup>†</sup>	48 %						
<b>DAS28-ESR ≤ 3,2:</b>												
12. týždeň	15 %	21 %	34 % <sup>***</sup>	7 %	24 % <sup>***</sup>	21 % <sup>***</sup>	7 %	21 % <sup>***</sup>	22 % <sup>***</sup>	4 %	13 % <sup>**</sup>	12 % <sup>**</sup>
24. týždeň	23 %	36 % <sup>**</sup>	39 % <sup>***</sup>	10 %	32 % <sup>***</sup>	34 % <sup>***</sup>	10 %	29 % <sup>***</sup>	32 % <sup>***</sup>	7 %	11 %	17 % <sup>**</sup>
52. týždeň	27 %	36 %	45 % <sup>***</sup>		39 %	36 %						
<b>SDAI ≤ 3,3:</b>												
12. týždeň	6 %	14 % <sup>*</sup>	20 % <sup>***</sup>	2 %	8 % <sup>***</sup>	7 % <sup>***</sup>	1 %	9 % <sup>***</sup>	9 % <sup>***</sup>	2 %	2 %	5 %
24. týždeň	10 %	22 % <sup>**</sup>	23 % <sup>***</sup>	3 %	16 % <sup>***</sup>	14 % <sup>***</sup>	4 %	17 % <sup>***</sup>	15 % <sup>***</sup>	2 %	5 %	9 % <sup>**</sup>
52. týždeň	13 %	25 % <sup>**</sup>	30 % <sup>***</sup>		23 %	18 %						
<b>CDAI ≤ 2,8:</b>												
12. týždeň	7 %	14 % <sup>*</sup>	19 % <sup>***</sup>	2 %	8 % <sup>***</sup>	7 % <sup>**</sup>	2 %	10 % <sup>***</sup>	9 % <sup>***</sup>	2 %	3 %	6 %
24. týždeň	11 %	21 % <sup>**</sup>	22 % <sup>**</sup>	4 %	16 % <sup>***</sup>	12 % <sup>***</sup>	4 %	15 % <sup>***</sup>	15 % <sup>***</sup>	3 %	5 %	9 % <sup>*</sup>
52. týždeň	16 %	25 % <sup>*</sup>	28 % <sup>**</sup>		22 %	18 %						
<b>HAQ-DI Minimálny klinicky významný rozdiel (zníženie HAQ-DI skóre o ≥ 0,30):</b>												
12. týždeň	60 %	81 % <sup>***</sup>	77 % <sup>***</sup>	46 %	68 % <sup>***</sup>	64 % <sup>***</sup>	44 %	60 % <sup>***</sup>	56 % <sup>**</sup>	35 %	48 % <sup>*</sup>	54 % <sup>***</sup>
24. týždeň	66 %	77 % <sup>*</sup>	74 %	37 %	67 % <sup>***†</sup>	60 % <sup>***</sup>	37 %	58 % <sup>***</sup>	55 % <sup>***</sup>	24 %	41 % <sup>***</sup>	44 % <sup>***</sup>
52. týždeň	53 %	65 % <sup>*</sup>	67 % <sup>**</sup>		61 %	55 %						

Poznámka: Percento respondérov v každom časovom intervale randomizovaných na začiatku liečby (N). Pacienti, ktorí ukončili liečbu alebo dostali záchrannú terapiu, boli potom považovaní za non-respondérov. Skratky: ADA = adalimumab; MTX = metotrexát; OLU = Olumiant; PBO = placebo  
 \* p ≤ 0,5; \*\* p ≤ 0,01; \*\*\* p ≤ 0,001 oproti placebo (v klin. skúšaní RA-BEGIN oproti MTX)  
 † p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 oproti adalimumabu

### RTG odpoveď

Účinok Olumiantu na progresiu štruktúrného poškodenia kĺbov bol hodnotený pomocou RTG v klinických skúšaní RA-BEGIN, RA-BEAM a RA-BUILD a bol vyhodnotený podľa modifikovaného celkového Sharpovho skóre (mTSS) a jeho zložiek, skóre erózie a skóre zúženia kĺbovej štrbiny.

Liečba Olumiantom 4 mg mala za následok štatisticky významnú inhibíciu progresie poškodenia kĺbovej štrbiny (tabuľka č. 5). Analýzy skóre erózie a skóre zúženia kĺbovej štrbiny sa zhodovali s celkovými skóre. Percento pacientov bez RTG progresie (zmena mTSS  $\leq 0$ ) bolo významne vyššie s Olumiantom 4 mg ako s placebo v 24. a 52. týždni.

Tabuľka č. 5. RTG zmeny

Klinické skúšanie	RA-BEGIN			RA-BEAM			RA-BUILD		
	Pacienti neliečení MTX			Pacienti s MTX-IR			Pacienti s cDMARD-IR		
Skupina liečby	MTX	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	PBO <sup>a</sup>	OLU 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg
<b>Modifikované celkové Sharpovo skóre, priemerná zmena od vstupných údajov:</b>									
24. týždeň	0,61	0,39	0,29*	0,90	0,41***	0,33***	0,70	0,33*	0,15**
52. týždeň	1,02	0,80	0,40**	1,80	0,71***	0,60***			
<b>Skóre erózie, priemerná zmena od vstupných údajov:</b>									
24. týždeň	0,47	0,33	0,26*	0,61	0,29***	0,24***	0,47	0,30	0,11**
52. týždeň	0,81	0,55	0,34**	1,23	0,51***	0,42***			
<b>Skóre zúženia kĺbovej štrbiny, priemerná zmena od vstupných údajov:</b>									
24. týždeň	0,14	0,06	0,03	0,29	0,12**	0,10**	0,23	0,03*	0,04*
52. týždeň	0,21	0,25	0,06	0,58	0,21***	0,19**			
<b>Percento pacientov bez RTG progresie<sup>b</sup>:</b>									
24. týždeň	68 %	76 %	81 %**	70 %	81 %***	83 %***	74 %	72 %	80 %
52. týždeň	66 %	69 %	80 %**	70 %	79 %**	81 %**			

Skratky: ADA = adalimumab; MTX = metotrexát; OLU = Olumiant; PBO = placebo

<sup>a</sup> Údaje o placebe v 52. týždni odvodené pomocou lineárnej extrapolácie

<sup>b</sup> Žiadna progresia definovaná ako zmena mTSS  $\leq 0$ .

\*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ ; \*\*\*  $p \leq 0,001$  oproti placebo (v klin. skúšaní RA-BEGIN oproti MTX)

### Odpoveď fyzických funkcií a výsledky súvisiace so zdravím

Liečba Olumiantom 4 mg v monoterapii alebo v kombinácii s cDMARD mala za následok významnejšie zlepšenie fyzických funkcií ako pri všetkých komparátoroch (placebo, MTX, adalimumabe), ako bolo zistené pomocou HAQ-DI v 12., 24. a 52. týždni. Percento pacientov, ktorí dosiahli klinicky významné zlepšenie (HAQ-DI  $\geq 0,30$ ) bolo vyššie pri liečbe Olumiantom oproti placebo alebo MTX v 12. týždni (tabuľka č. 4). Zlepšenie bolo pozorované už v 1. týždni a v klinických skúšaní RA-BEGIN a RA-BEAM sa udržalo až 52 týždňov.

Liečba Olumiantom 4 mg v monoterapii alebo v kombinácii s cDMARD mala za následok významnejšie zlepšenie bolesti oproti všetkým komparátorom (placebo, MTX, adalimumab), ako to bolo namerané na vizuálnej analógovej stupnici 0 - 100 v 12. týždni. Štatisticky významná redukcia bolesti bola pozorovaná už v 1. týždni v klinických skúšaní RA-BEGIN a RA-BEAM a udržala sa počas 52 týždňov.

V klinických skúšaní RA-BEAM a RA-BUILD mala liečba Olumiantom 4 mg za následok významné zlepšenie priemerného trvania a závažnosti ranej stuhnutosť kĺbov oproti placebo alebo adalimumabu podľa hodnotenia denných elektronických diárov pacienta v trvaní 12 týždňov.

Vo všetkých klinických skúšaní, hlásili pacienti liečení Olumiantom zlepšenie kvality života hlásenej pacientom, na základe skóre fyzickej zložky dotazníka na hodnotenie kvality života Short Form (36) Health Survey (SF-36) a únavy, ako bolo zistené podľa únavového skóre Funkčného hodnotenia liečby chronických ochorení (FACIT-F).

### *Olumiant 4 mg v porovnaní s 2 mg*

Rozdiely v účinnosti pri podávaní 4 mg a 2 mg dávok boli najvýznamnejšie v populácii bDMARD-IR (RA-BEACON), v ktorej bolo pozorované štatisticky významné zlepšenie zložiek ACR v počte opuchnutých kĺbov, v počte bolestivých kĺbov a v ESR pri 4 mg Olumiantu v porovnaní s placebom v 24. týždni, ale nie pri 2 mg Olumiantu v porovnaní s placebom. Okrem toho nástup účinku v oboch klinických skúšaniach, RA-BEACON aj RA-BUILD, bol rýchlejší a miera účinku bola obvykle vyššia v skupinách s dávkou 4 mg oproti skupinám s dávkou 2 mg.

V dlhodobom predĺžení klinického skúšania boli pacienti z klinických skúšaní RA-BEAM, RA-BUILD a RA-BEACON, ktorí dosiahli trvalo nízku aktivitu ochorenia alebo remisiu (CDAI  $\leq$  10) po najmenej 15 mesiacoch liečby Olumiantom 4 mg raz denne, opakovane randomizovaní v pomere 1:1 dvojito zaslepeným spôsobom na pokračovanie v liečbe 4 mg lieku raz denne alebo na zníženie dávky na 2 mg raz denne. U väčšiny pacientov sa udržala nízka aktivita ochorenia alebo remisia na základe skóre CDAI:

- v 12. týždni: 234/251 (93 %) pokračovanie so 4 mg oproti 207/251 (82 %) zníženiu na 2 mg ( $p \leq 0,001$ )
- v 24. týždni: 163/191 (85 %) pokračovanie so 4 mg oproti 144/189 (76 %) zníženiu na 2 mg ( $p \leq 0,05$ )
- v 48. týždni: 57/73 (78 %) pokračovanie so 4 mg oproti 51/86 (59 %) zníženiu na 2 mg ( $p \leq 0,05$ )

Väčšina pacientov, ktorí po znížení dávky lieku stratili status nízkej aktivity ochorenia alebo remisie, mohli znovu získať kontrolu nad ochorením potom, ako sa dávka vrátila na hodnotu 4 mg.

### Atopická dermatitída

Účinnosť a bezpečnosť baricitinibu v monoterapii alebo v kombinácii s topickými kortikosteroidmi (topical corticosteroids, TCS) sa posudzovali v 3 randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných 16-týždňových štúdiách fázy III (BREEZE-AD1, -AD2 a -AD7). Tieto štúdie zahŕňali 1 568 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou atopickou dermatitídou definovanou pomocou skóre globálneho hodnotenia investigátora (Investigator's Global Assessment – IGA skóre)  $\geq$  3, skóre indexu plochy a závažnosti ekzému (Eczema Area and Severity Index - EASI skóre)  $\geq$  16 a pomocou hodnoty postihnutej plochy povrchu tela (body surface area, BSA)  $\geq$  10 %. Vhodní pacienti mali viac ako 18 rokov a v minulosti nedostatočnú odpoveď alebo intoleranciu na lokálnu liečbu. Pacientom bolo povolené podávať záchrannú liečbu (ktorá zahŕňala lokálnu alebo systémovú liečbu), a vtedy boli považovaní za non-respondérov (pacientov bez odpovede). Na začiatku štúdie BREEZE-AD7 boli všetci pacienti súbežne liečení lokálnymi kortikosteroidmi a pacienti mali povolené používať lokálne inhibitory kalcineurínu. Všetci pacienti, ktorí dokončili tieto štúdie, boli spôsobilí na zaradenie do dlhodobej pokračujúcej štúdie (BREEZE AD-3) na dobu najviac 2 rokov pokračujúcej liečby.

Randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia fázy III BREEZE-AD4 vyhodnocovala účinnosť baricitinibu v kombinácii s lokálnymi kortikosteroidmi počas 52 týždňov u 463 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou AD po zlyhaní, neznášanlivosti alebo kontraindikácii na perorálnu liečbu cyklosporínom.

### *Vstupná charakteristika*

V placebom kontrolovaných štúdiách fázy III (BREEZE-AD1, -AD2, -AD7 a -AD4) bolo vo všetkých liečebných skupinách 37 % žien, 64 % belochov, 31 % aziatov a 0,6 % černochoch a priemerný vek bol 35,6 rokov. V týchto štúdiách malo 42 % až 51 % pacientov východiskovú hodnotu IGA 4 (ťažká atopická dermatitída) a 54 % až 79 % pacientov bola v minulosti podávaná systémová liečba atopickej dermatitídy. Priemerné vstupné skóre EASI bolo od 29,6 do 33,5; priemerná vstupná týždenná hodnota svrbenia (Itch Numerical Rating Scale, Itch NRS) bola v rozmedzí od 6,5 do 7,1; priemerná vstupná hodnota dermatologického indexu kvality života (Dermatology Life Quality Index, DLQI) bola v rozmedzí od 13,6 do 14,9 a priemerné vstupné skóre nemocničnej škály úzkosti a depresie (Hospital anxiety and Depression Scale, HADS) sa pohybovalo od 10,9 do 12,1.

### *Klinická odpoveď*

#### 16-týždňové štúdie s monoterapiou (BREEZE-AD1 a -AD2) a v kombinácii s TCS (BREEZE-AD7)

Významne vyšší podiel pacientov randomizovaných na baricitinib 4 mg dosiahol odpoveď IGA 0 alebo 1 (primárny cieľový ukazovateľ), EASI75 alebo zlepšenie svrbenia o  $\geq 4$  body podľa Itch NRS v porovnaní s placebom v 16. týždni (tabuľka 6). Obrázok 1 ukazuje priemernú percentuálnu zmenu oproti východiskovej hodnote EASI do 16. týždňa.

Významne vyššie percento pacientov randomizovaných na baricitinib 4 mg dosiaholo  $\geq 4$ -bodové zlepšenie Itch NRS v porovnaní s placebom (v prvom týždni liečby v BREEZE-AD1 a AD2 a hneď v druhom týždni liečby v BREEZE-AD7;  $p < 0,002$ ).

Účinky liečby v podskupinách (hmotnosť, vek, pohlavie, rasa, závažnosť ochorenia a predchádzajúca liečba vrátane imunosupresív) boli v súlade s výsledkami v celkovej populácii štúdie.

Tabuľka 6. Účinnosť baricitinibu v 16. týždni (FAS<sup>a</sup>)

Štúdia	Monoterapia						Kombinácia s TCS		
	BREEZE- AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Skupina liečby	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 alebo 1, % respondérov <sup>b, c</sup>	4,8 %	11,4 **	16,8 **	4,5	10,6 *	13,8 **	14,7	23,9	30,6**
EASI-75, % respondérov <sup>c</sup>	8,8 %	18,7 **	24,8 **	6,1	17,9 ** *	21,1 **	22,9	43,1*	47,7**
Itch NRS ( $\geq 4$ -bodové zlepšenie), % respondérov <sup>c, d</sup>	7,2 %	12,0	21,5 **	4,7	15,1 **	18,7 **	20,2	38,1*	44,0**

BARI = baricitinib; PBO = placebo

\* štatisticky významné oproti placebu bez úpravy pre multiplicitu; \*\* štatisticky významné oproti placebu s úpravou pre multiplicitu.

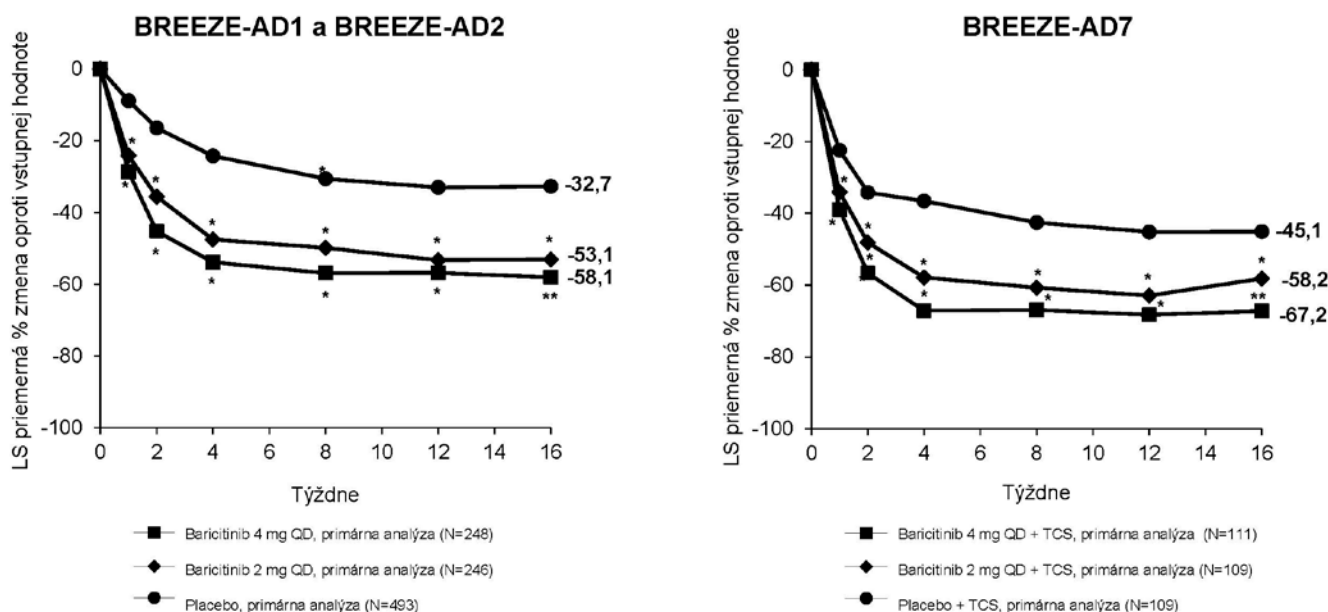
<sup>a</sup> Komplexný súbor analýz (Full Analysis Set, FAS) vrátane všetkých randomizovaných pacientov.

<sup>b</sup> Respondér (pacient s odpoveďou) bol definovaný ako pacient s IGA 0 alebo 1 („čistý“ alebo „takmer čistý“) so znížením o  $\geq 2$  body na IGA stupnici 0-4.

<sup>c</sup> Imputácia non-respondérov (pacientov bez odpovede): Pacienti, ktorým bola podávaná záchranná liečba alebo im chýbali údaje, sa považovali za non-respondérov.

<sup>d</sup> Výsledky v podskupine pacientov spôsobilých na vyhodnotenie (pacienti so vstupnou hodnotou Itch NRS  $\geq 4$ ).

Obrázok 1: Priemerná percentuálna zmena EASI oproti vstupnej hodnote (FAS)<sup>a</sup>



LS = metóda najmenších štvorcov (least squares) ; \*štatisticky signifikantné oproti placebu bez úpravy pre multiplicitu \*\* štatisticky signifikantné oproti placebu s úpravou pre multiplicitu.

<sup>a</sup> Kompletný súbor analýz (FAS) vrátane všetkých randomizovaných pacientov. Údaje zozbierané po záchrannej liečbe alebo po trvalom ukončení užívania skúšaného lieku sa považovali za chýbajúce. Priemerné LS pochádzajú z analýz zmiešaného modelu opakovaných meraní (Mixed Model with Repeated Measures - MMRM).

### Trvanie odpovede

Za účelom vyhodnotenia trvania odpovede bolo 1 373 pacientov liečených baricitinibom počas 16 týždňov v BREEZE-AD1 (N = 541), BREEZE-AD2 (N = 540) a BREEZE-AD7 (N = 292) vhodných na zaradenie do dlhodobej pokračujúcej štúdie BREEZE-AD3. Údaje sú dostupné po dobu najviac 68 týždňov kumulatívnej liečby u pacientov z BREEZE-AD1 a BREEZE-AD2 a najviac 32 týždňov kumulatívnej liečby u pacientov z BREEZE-AD7. Pokračujúca odpoveď bola zaznamenaná u pacientov s aspoň nejakou odpoveďou (IGA 0, 1 alebo 2) po začatí liečby baricitinibom.

### *Kvalita života/pacientmi hlásené výsledky pri atopickej dermatitíde*

V oboch štúdiách s monoterapiou (BREEZE-AD1 a BREEZE-AD2) aj v štúdiu so súbežnou liečbou TCS (BREEZE-AD7) baricitinib 4 mg v 16. týždni v porovnaní s placebom významne zlepšil výsledky hlásené pacientmi vrátane svrbenia (Itch NRS), spánku (ADSS), bolesti kože (skin pain NRS), kvality života (DLQI) a príznakov úzkosti a depresie (HADS), ktoré neboli upravené pre multiplicitu (pozri tabuľku 7).

Tabuľka 7. Kvalita života/pacientmi hlásené výsledky pri monoterapii baricitinibom a liečbe baricitinibom v kombinácii s TCS v 16. týždni (FAS)<sup>a</sup>

Štúdia	Monoterapia						Kombinácia s TCS		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Skupina liečby	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO + TCS	BARI 2 mg + TCS	BARI 4 mg + TCS
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
ADSS položka 2 $\geq$ 2-bodové zlepšenie, % respondérov <sup>c,d</sup>	12,8	11,4	32,7*	8,0	19,6	24,4*	30,6	61,5*	66,7*
Priemerná zmena bolesti kože (skin pain NRS), (SE) <sup>b</sup>	-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)
Priemerná zmena DLQI, (SE) <sup>b</sup>	-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)
Priemerná zmena HADS, (SE) <sup>b</sup>	-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

\* štatisticky významné oproti placebu bez úpravy pre multiplicitu; \*\* štatisticky významné oproti placebu s úpravou pre multiplicitu.

<sup>a</sup> Kompletný súbor analýz (FAS) vrátane všetkých randomizovaných pacientov.

<sup>b</sup> Výsledky sú uvedené ako priemerná zmena LS oproti vstupným hodnotám (SE). Údaje zozbierané po záchrannej liečbe alebo po trvalom ukončení užívania skúšaného lieku sa považovali za chýbajúce. Priemerné LS pochádzajú z analýz zmiešaného modelu opakovaných meraní (Mixed Model with Repeated Measures - MMRM) .

<sup>c</sup> ADSS položka 2: Počet nočných prebudení kvôli svrbeniu.

<sup>d</sup> Imputácia non-respondérov (pacientov bez odpovede): pacienti, ktorým bola podávaná záchranná liečba alebo ktorým chýbali údaje, sa považovali za non-respondérov. Výsledky v podskupine pacientov vhodných na hodnotenie (pacienti s ADSS položkou 2  $\geq$  2 na začiatku štúdie).

*Klinická odpoveď u pacientov so skúsenosťou s cyklosporínom alebo kontraindikáciou na cyklosporín (štúdia BREEZE-AD4)*

Do štúdie bolo zaradených 463 pacientov, u ktorých došlo k zlyhaniu (n = 173), alebo neznášanlivosti perorálneho cyklosporínu (n = 75) alebo ktorí majú kontraindikáciu (n = 126) na perorálny cyklosporín.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo percento pacientov dosahujúcich EASI-75 v 16. týždni. Primárny a niektoré najdôležitejšie sekundárne cieľové ukazovatele v 16. týždni sú zhrnuté v tabuľke 8.

Tabuľka 8: Účinnosť baricitinibu v kombinácii s TCS<sup>a</sup> v 16. týždni v BREEZE-AD4 (FAS)<sup>b</sup>

Štúdia	BREEZE- AD4		
	PBO <sup>a</sup>	OLU 2 mg <sup>a</sup>	OLU 4 mg <sup>a</sup>
Liečebná skupina			
N	93	185	92
EASI-75, % respondérov <sup>c</sup>	17,2 %	27,6 %	31,5 %*
IGA 0 alebo 1, % respondérov <sup>c,e</sup>	9,7 %	15,1 %	21,7 %*
Itch NRS (zlepšenie o $\geq 4$ body), % respondérov <sup>c,f</sup>	8,2	22,9*	38,2**
Priemerná zmena DLQI (SE) <sup>d</sup>	-4,95 (0,752)	-6,57 (0,494)	-7,95** (0,705)

BARI = baricitinib; PBO = placebo

\* štatisticky významné oproti placebo bez úpravy pre multiplicitu; \*\* štatisticky významné oproti placebo s úpravou pre multiplicitu.

<sup>a</sup> Všetci pacienti boli na súbežnej liečbe lokálnymi kortikosteroidmi a pacienti mali povolené užívať lokálne inhibítory kalcineurínu.

<sup>b</sup> Komplexný súbor analýz (FAS) zahŕňa všetkých randomizovaných pacientov.

<sup>c</sup> Imputácia non-respondérov (pacientov bez odpovede): Pacienti, ktorým bola podávaná záchranná liečba alebo im chýbali údaje, sa považovali za non-respondérov.

<sup>d</sup> Údaje zozbierané po záchrannnej liečbe alebo po trvalom ukončení užívania skúšaného lieku sa považovali za chýbajúce. Priemerné LS pochádzajú z analýz zmiešaného modelu opakovaných meraní (Mixed Model with Repeated Measures - MMRM).

<sup>e</sup> Respondér (pacient s odpoveďou) bol definovaný ako pacient s IGA 0 alebo 1 („čistý“ alebo „takmer čistý“) so znížením hodnoty o  $\geq 2$  body na IGA stupnici 0-4.

<sup>f</sup> Výsledky v podskupine pacientov vhodných na hodnotenie (pacienti s hodnotou itch NRS  $\geq 4$  na začiatku štúdie).

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Olumiantom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s chronickou idiopatickou artritídou a atopickou dermatitídou (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálnom podávaní baricitinibu bolo v rozsahu terapeutickú dávku pozorované zvýšenie systémovej expozície úmerné dávke lieku. FK baricitinibu sa lineárne mení s časom.

### Absorpcia

Po perorálnom podávaní sa baricitinib rýchlo absorboval s mediánom  $t_{max}$  približne 1 hodiny (rozpätie 0,5 – 3,0 hod) a s absolútnou biologickou dostupnosťou približne 79 % (CV = 3,94 %). Príjem potravy viedol k zníženej expozícii o najviac 14 %, zníženiu  $C_{max}$  o najviac 18 % a omeškaniu  $t_{max}$  o 0,5 hodiny. Podávanie s jedlom nesúviselo s klinicky významným ovplyvnením expozície.

### Distribúcia

Priemerný distribučný objem po podaní intravenózneho infúzie bol 76 l, čo naznačuje distribúciu baricitinibu do tkanív. Približne 50 % baricitinibu sa viaže na plazmatické proteíny.

## Biotransformácia

Metabolizmus baricitinibu je sprostredkovaný CYP3A4, pričom sa zistilo, že menej ako 10 % dávky sa metabolizuje. V plazme sa nezistili žiadne metabolity. Vo farmakologickom klinickom skúšaní sa baricitinib vylučoval predovšetkým ako nezmenené liečivo močom (69 %) a stolicou (15 %) a boli identifikované iba 4 menšie oxidačné metabolity (3 v moči; 1 v stolici), ktoré tvorili približne 5 % a 1 % dávky v uvedenom poradí. *In vitro* je baricitinib substrátom CYP3A4, OAT3, Pgp, BCRP a MATE2-K a môže byť klinicky relevantným inhibítorom transportéra OCT1 (pozri časť 4.5). Baricitinib nie je inhibítorom OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 a MATE2-K transportérov v klinicky relevantných koncentráciách.

## Eliminácia

Renálna eliminácia je hlavným mechanizmom vylučovania baricitinibu prostredníctvom glomerulárnej filtrácie a aktívnej sekrécie cez OAT3, Pgp, BCRP a MATE2-K. Vo farmakologickom klinickom skúšaní sa približne 75 % podávanej dávky lieku vylúčilo močom, zatiaľ čo asi 20 % dávky sa vylúčilo stolicou. Priemerný zdanlivý klírens (CL/F) u pacientov s reumatoidnou artritídou bol 9,42 l/hod (CV = 34,3 %) a eliminačný polčas bol 12,5 hod (CV = 27,4 %).  $C_{max}$  v rovnovážnom stave je 1,4-násobne vyššia a AUC je v rovnovážnom stave 2,0-násobne vyššia u pacientov s reumatoidnou artritídou v porovnaní so zdravými osobami.

Priemerný zdanlivý klírens (CL/F) a eliminačný polčas u pacientov s atopickou dermatitídou bol 11,2 l/hod (CV = 33,0 %) a 12,9 hod (CV = 36,0 %) v uvedenom poradí.  $C_{max}$  a AUC v rovnovážnom stave u pacientov s atopickou dermatitídou sú 0,8-násobkom hodnôt zaznamenaných pri reumatoidnej artritíde.

## Porucha funkcie obličiek

Zistilo sa, že funkcia obličiek má významný vplyv na expozíciu baricitinibu. Priemerný pomer AUC u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek je 1,41 (90 % CI: 1,15-1,74) oproti pacientom s normálnou funkciou obličiek, ktorý je 2,22 (90 % CI: 1,81-2,73). Priemerný pomer  $C_{max}$  u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek je 1,16 (90 % CI: 0,92-1,45) oproti pacientom s normálnou funkciou obličiek, ktorých  $C_{max}$  je 1,46 (90 % CI: 1,17-1,83). Pre odporúčané dávkovania, pozri časť 4.2.

## Porucha funkcie pečene

U pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene sa nezistil žiadny klinicky významný vplyv na FK baricitinibu. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa užívanie baricitinibu neskúmalo.

## Starší

Vek  $\geq 65$  rokov alebo  $\geq 75$  rokov nemá vplyv na expozíciu baricitinibu ( $C_{max}$  a AUC).

## Pediatrická populácia

Bezpečnosť, účinnosť ani farmakokinetika baricitinibu v pediatrickej populácii ešte neboli stanovené (pozri časť 4.2).

## Iné vnútorné faktory

Telesná hmotnosť, pohlavie, rasa ani národnosť nemali klinicky významný vplyv na FK baricitinibu. Priemerný vplyv vnútorných faktorov na parametre FK (AUC a  $C_{max}$ ) sa obvykle nachádzal v rámci interindividuálnej variability FK baricitinibu. Preto na základe týchto patientskych faktorov nie je potrebná úprava dávky lieku.



### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

U myší, potkanov a psov bol pozorovaný pokles počtu lymfocytov, eozinofilov a bazofilov, ako aj lymfoidná deplécia v orgánoch/tkanivách imunitného systému. U psov pri expozíciách približne 7-násobne vyšších ako pri expozícii u ľudí boli pozorované oportúnne infekcie súvisiace s demodikózou (svrab). U myší, potkanov a psov pri expozíciách približne 6- až 36-násobne vyšších ako expozícia u ľudí bol pozorovaný pokles počtu červených krviniek. U niektorých psov aj u kontrolných zvierat bol pozorovaný nízky výskyt degenerácie sternálnej rastovej doštičky, pričom vzhľadom na závažnosť degenerácie existuje vzťah medzi dávkou a účinkom. V súčasnosti nie je známe, či je to klinicky významné.

V štúdiách reprodukčnej toxikológie na potkanoch a králikoch baricitinib preukázal redukcii rastu/hmotnosti plodu a vznik kostrových malformácií (pri približne 10- a 39-krát vyššej expozícii ako u ľudí, v uvedenom poradí). Pri expozícii 2-krát vyššej ako u ľudí neboli na základe AUC pozorované žiadne nežiaduce účinky na plod.

V kombinovaných štúdiách fertility na potkaních samcoch/samiciach baricitinib znižoval celkovú reprodukčnú výkonnosť (indexy poklesu fertility a počatia). U potkaních samíc sa vyskytol pokles počtu žltých teliesok a implantačných miest, nárast predimplantačných strát a/alebo nežiaducich účinkov na vnútromaternicové prežitie embryí. Keďže sa u potkaních samcov nevyskytli žiadne účinky na spermatogézu (podľa histopatologického hodnotenia) ani na cieľové ukazovatele semena /spermii, pokles celkovej reprodukčnej výkonnosti bol pravdepodobne výsledkom pôsobenia na samice.

Baricitinib bol objavený v mlieku laktujúcich potkanov. V štúdiu zameranej na prenatálny a postnatálny vývin bol pozorovaný pokles hmotnosti mláďat a pokles postnatálneho prežitia pri expozíciách 4- a 21-krát vyšších ako sú expozície u ľudí, v uvedenom poradí.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Jadrá tabliet

- mikrokryštalická celulóza
- sodná soľ kroskarmelózy
- stearan horečnatý
- manitol

#### Obalová vrstva

- červený oxid železitý (E172)
- lecitín (sójový) (E322)
- makrogol
- polyvinylalkohol
- mastenec
- oxid titaničitý (E171)

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Polyvinylchlorid/polyetylén/polychlorotrifluoroetylén - hliníkové blistre v škatuliach so 14, 28, 35, 56, 84 alebo 98 filmom obalenými tabletami.

Polyvinylchlorid/hliník/orientovaný polyamid - hliníkové perforované blistre s jednorazovou dávkou v škatuliach po 28 x 1 alebo 84 x 1 filmom obalená tableta.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

### Olumiant 2 mg filmom obalené tablety

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 filmom obalené tablety

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 13. februára 2017

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predložennom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
  - vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením Olumiantu na trh v jednotlivých členských štátoch, držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) sa musí s národnou regulačnou autoritou dohodnúť o obsahu a formáte edukačných materiálov vrátane použitých komunikačných prostriedkov, spôsobe distribúcie a ostatných aspektoch programu. Hlavným cieľom programu je upovedomenie predpisujúcich lekárov o rizikách spojených s použitím produktu a zdôrazniť špecifické opatrenia minimalizujúce riziko, ktoré je potrebné plniť pred a počas liečby Olumiantom.

MAH má zabezpečiť, že v každom štáte, kde je Olumiant uvedený na trh budú mať všetci potenciálne predpisujúci zdravotnícki pracovníci edukačný materiál pre lekárov, ktorý má obsahovať:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Písomnú informáciu pre používateľa vrátane Karty upozornení pre pacienta
- Poradenskú príručku pre lekára
- Doplnkovú kartu upozornení pre pacienta

**Poradenská príručka pre lekára** má obsahovať nasledovné kľúčové informácie:

- Olumiant zvyšuje potenciálne riziko infekcií. Pacienti majú byť informovaní o tom, aby vyhľadali okamžitú lekársku starostlivosť, ak sa u nich objavia príznaky infekcie.
- ak sa u nich objaví herpes zoster alebo akákoľvek iná infekcia, ktorá nereaguje na štandardnú liečbu, liečbu Olumiantom treba prerušiť, kým neodznejú príznaky. Pacienti nemajú byť krátko pred začatím alebo počas liečby Olumiantom očkovaní živými oslabenými vakcínami.
- Pred začatím liečby Olumiantom, má lekár pacienta vyšetriť na vírusovú hepatitídu. Tiež má byť vylúčená aktívna tuberkulóza.
- Užívanie Olumiantu je spojené s hyperlipidémiou: lekár má sledovať pacientove lipidové parametre a ak zistí hyperlipidémiu, má ju adekvátne riešiť.
- U pacientov užívajúcich Olumiant boli hlásené prípady hlbokoj žilovej trombózy (HŽT) a pľúcnej embólie (PE). Olumiant sa má používať s opatrnosťou u pacientov s rizikovými faktormi pre HŽT/PE. Pacienti majú byť poučení, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich objavia prejavy alebo príznaky HŽT/PE.
- V tehotenstve je Olumiant kontraindikovaný, pretože predklinické skúšania preukázali spomalený rast plodu a riziko malformácií. Lekár má odporučiť žene v plodnom veku používanie antikoncepcie počas liečby a aspoň týždeň po jej ukončení. Ak sa plánuje tehotenstvo, liečba Olumiantom sa má ukončiť.
- Účel a použitie Karty upozornení pre pacienta.

**Karta upozornení pre pacienta** má obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:

- že liečba Olumiantom môže viesť ku zvýšenému riziku infekcií alebo reaktivácii vírusov
- prejavy alebo príznaky infekcií vrátane celkových príznakov a najmä príznaky tuberkulózy a herpesu zoster a upozornenie, že pacienti majú bezodkladne vyhľadať lekársku starostlivosť, ak sa objavia príznaky, ktoré naznačujú prítomnosť infekcie
- Olumiant sa nemá užívať v tehotenstve a že žena má informovať lekára, ak by mohla byť tehotná, alebo chcela otehotnieť
- pacientovi by mali počas liečby kontrolovať hladinu cholesterolu
- Olumiant môže spôsobovať tvorbu krvnej zrazeniny v nohe, ktorá sa môže presunúť do pľúc; opis prejavov a príznakov sa dodáva spolu s upozornením, aby pacienti v prípade výskytu prejavov a príznakov naznačujúcich tvorbu krvnej zrazeniny okamžite vyhľadali lekársku pomoc
- obsahovať kontaktné informácie o ošetrojúcom lekárovi
- pacienti majú Kartu upozornení pre pacienta nosiť stále so sebou, aby ju mohli hocikedy ukázať inému zdravotníckemu pracovníkovi

**PRÍLOHA III**  
**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**



**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA NA 2 MG FILMOM OBALEÉ TABLETY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Olumiant 2 mg filmom obalené tablety  
baricitinib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jedna tableta obsahuje 2 mg baricitinibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

14 filmom obalených tabliet  
28 filmom obalených tabliet  
35 filmom obalených tabliet  
56 filmom obalených tabliet  
84 filmom obalených tabliet  
98 filmom obalených tabliet  
28 x 1 filmom obalená tableta  
84 x 1 filmom obalená tableta

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Perorálne použitie  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Má byť vložený QR kód + [www.olumiant.eu](http://www.olumiant.eu)

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/16/1170/001 (14 filmom obalených tabliet)  
EU/1/16/1170/002 (28 filmom obalených tabliet)  
EU/1/16/1170/003 (28 x 1 filmom obalená tableta)  
EU/1/16/1170/004 (35 filmom obalených tabliet)  
EU/1/16/1170/005 (56 filmom obalených tabliet)  
EU/1/16/1170/006 (84 filmom obalených tabliet)  
EU/1/16/1170/007 (84 x 1 filmom obalená tableta)  
EU/1/16/1170/008 (98 filmom obalených tabliet)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Olumiant 2 mg

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

2D čiarový kód so zahrnutým špecifickým identifikátorom.

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**KALENDÁRNE BLISTRE NEPERFOROVANÉ NA 2 MG FILMOM OBALENÉ TABLETY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Olumiant 2 mg tablety  
baricitinib

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Lilly

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

Po.  
Ut.  
Str.  
Št.  
Pia.  
So.  
Ne.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE PERFOROVANÉ NA JEDNORAZOVÚ DÁVKU 2 MG FILMOM OBALENÝCH  
TABLIET**

**1. NÁZOV LIEKU**

Olumiant 2 mg tablety  
baricitinib

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Lilly

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATULE NA 4 MG FILMOM OBALENÉ TABLETY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Olumiant 4 mg filmom obalené tablety  
baricitinib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Jedna tableta obsahuje 4 mg baricitinibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

14 filmom obalených tabliet  
28 filmom obalených tabliet  
35 filmom obalených tabliet  
56 filmom obalených tabliet  
84 filmom obalených tabliet  
98 filmom obalených tabliet  
28 x 1 filmom obalená tableta  
84 x 1 filmom obalená tableta

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Perorálne použitie  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Má byť vložený QR kód [www.olumiant.eu](http://www.olumiant.eu)

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/16/1170/009 (14 filmom obalených tabliet)  
EU/1/16/1170/010 (28 filmom obalených tabliet)  
EU/1/16/1170/011 (28 x 1 filmom obalená tableta)  
EU/1/16/1170/012 (35 filmom obalených tabliet)  
EU/1/16/1170/013 (56 filmom obalených tabliet)  
EU/1/16/1170/014 (84 filmom obalených tabliet)  
EU/1/16/1170/015 (84 x 1 filmom obalená tableta)  
EU/1/16/1170/016 (98 filmom obalených tabliet)

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Olumiant 4 mg

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

2D čiarový kód so zahrnutým špecifickým identifikátorom.

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**KALENDÁROVÉ BLISTRE NEPERFOROVANÉ NA 4 MG FILMOM OBALENÉ TABLETY**

**1. NÁZOV LIEKU**

Olumiant 4 mg tablety  
baricitinib

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Lilly

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

Po.  
Ut.  
Str.  
Št.  
Pia.  
So.  
Ne.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTRE PERFOROVANÉ NA JEDNORAZOVÚ DÁVKU 4 MG FILMOM OBALENÝCH  
TABLIET**

**1. NÁZOV LIEKU**

Olumiant 4 mg tablety  
baricitinib

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Lilly

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**



## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Olumiant 2 mg filmom obalené tablety Olumiant 4 mg filmom obalené tablety baricitinib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Olumiant a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Olumiant
3. Ako užívať Olumiant
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Olumiant
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Olumiant a na čo sa používa**

Olumiant obsahuje liečivo baricitinib. Patrí do skupiny liekov s názvom inhibítory Janus kinázy, ktoré pomáhajú znižovať zápal.

##### **Reumatoidná artritída**

Olumiant sa používa na liečbu dospelých so stredne ťažkou až ťažkou reumatoidnou artritídou, zápalovým ochorením kĺbov, ak predchádzajúca liečba dobre neúčinkovala alebo nebola znášaná. Olumiant sa môže užívať ako samostatná liečba alebo spolu s niektorými inými liekmi, ako je napríklad metotrexát.

Olumiant účinkuje tak, že znižuje v tele aktivitu enzýmu (typ bielkoviny) s názvom „Janus kináza“, ktorý sa podieľa na zápale. Znižovaním aktivity tohto enzýmu Olumiant pomáha znižovať bolesť, stuhnutosť a opuch kĺbov, únavu a pomáha spomaľovať poškodenie kostí a chrupaviek kĺbov. Tieto účinky vám môžu pomáhať vykonávať normálne každodenné činnosti, a tým zlepšovať kvalitu života súvisiacu so zdravím u pacientov s reumatoidnou artritídou.

##### **Atopická dermatitída**

Olumiant sa používa na liečbu dospelých so stredne ťažkou až ťažkou atopickou dermatitídou, známou tiež ako atopický ekzém. Olumiant sa môže používať s liekmi na ekzém, ktoré si nanášate na pokožku, alebo sa môže užívať samostatne.

Olumiant účinkuje tak, že v tele znižuje aktivitu enzýmu s názvom „Janus kináza“, ktorý sa podieľa na zápale. Znižovaním aktivity tohto enzýmu vám Olumiant pomôže zlepšiť stav kože a zmierniť svrbenie. Okrem toho vám Olumiant pomáha zlepšiť poruchy spánku (spôsobené svrbením) a celkovú kvalitu života. Ukázalo sa tiež, že zlepšuje príznaky bolesti kože, úzkosti a depresie spojené s atopickou dermatitídou.

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Olumiant

### Neužívajte Olumiant:

- ak ste alergický na baricitinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste tehotná alebo si myslíte, že môžete byť tehotná.

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Olumiant, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak:

- máte nejakú infekciu, alebo ak sa u vás často vyskytujú infekcie. Ak sa u vás objavia také príznaky ako napríklad horúčka, rany, pocit väčšej únavy ako obvykle alebo problémy so zubami, informujte o tom ošetrojúceho lekára, pretože to môžu byť prejavy infekcie. Olumiant môže znižovať schopnosť vášho tela bojovať s infekciami a môže existujúcu infekciu zhoršiť alebo zvýšiť pravdepodobnosť, že dostanete novú infekciu
- máte alebo ste v minulosti mali tuberkulózu. Možno budete pred užívaním Olumiantu potrebovať vyšetrenia na zistenie tuberkulózy. Ak sa u vás počas užívania Olumiantu vyskytne pretrvávajúci kašeľ, horúčka, nočné potenie a pokles hmotnosti, informujte o tom svojho lekára, pretože to môžu byť prejavy tuberkulózy
- ste prekonalí herpetickú infekciu (pásový opar), pretože Olumiant môže spôsobiť jej opakovanie. Ak sa u vás počas liečby Olumiantom objaví bolestivá kožná vyrážka s pľuzgiermi, informujte o tom svojho lekára, pretože to môžu byť prejavy pásového oparu
- máte alebo ste v minulosti mali hepatitídu typu B alebo C
- máte ísť na očkovanie. Počas užívania Olumiantu nesmiete byť očkovaní určitými (živými) vakcínami
- máte rakovinu, pretože váš lekár bude musieť rozhodnúť, či môžete aj napriek tomu užívať Olumiant
- máte zníženú funkciu pečene
- ste v minulosti mali krvné zrazeniny v žilách nôh (hlbokú žilovú trombózu) alebo pľúcach (pľúcnu embóliu). Povedzte svojmu lekárovi, ak máte opuchnutú nohu a bolí vás, ak máte bolesť na hrudi alebo ste dýchaviční, pretože to môžu byť príznaky krvných zrazenín v žilách.
- ste mali divertikulitídu (druh zápalu hrubého čreva) alebo vredy v žalúdku alebo črevách (pozri časť 4)

Ak spozorujete niektorý z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, oznámte to ihneď ošetrojúcemu lekárovi

- tlak v hrudníku
- pískavý dych
- silné točenie hlavy alebo závrat
- opuch pier, jazyka alebo hrdla
- žihľavka (svrbenie alebo kožná vyrážka)
- silná bolesť brucha, najmä ak je sprevádzaná horúčkou, nevoľnosťou a vracaním

Pred začiatkom liečby Olumiantom alebo počas jeho užívania budete možno musieť podstúpiť vyšetrenia krvi na zistenie, či nemáte nízky počet červených krviniek (anémiu), nízky počet bielych krviniek (neutropéniu alebo lymfopéniu), vysokú hladinu tukov v krvi (cholesterol) alebo vysokú hladinu pečeňových enzýmov na uistenie, že liečba Olumiantom nespôsobuje problémy.

### Deti a dospelávajúci

Olumiant nie je určený na užívanie pre deti ani dospelávajúci mladších ako 18 rokov, pretože nie sú k dispozícii žiadne informácie o jeho užívaní v tejto vekovej skupine.

### Iné lieky a Olumiant

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Najmä povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi predtým, ako začnete užívať Olumiant, ak užívate:

- probenecid (proti dne), pretože tento liek môže zvyšovať hladinu Olumiantu v krvi. Ak užívate probenecid, odporúčaná dávka Olumiantu je 2 mg raz denne.
- injekčný protireumatický liek
- injekčne podávané lieky tlmiace imunitný systém, vrátane tzv. cieľenej biologickej (protilátkovej) liečby.
- lieky, ktoré sa užívajú na kontrolu imunitnej odpovede vášho tela, ako napr. azatioprin, takrolimus alebo cyklosporín
- iné lieky patriace do skupiny inhibítorov Janus kinázy, ako napríklad ruxolitinib
- lieky, ktoré môžu zvýšiť riziko divertikulitídy, ako sú nesteroidné protizápalové lieky (zvyčajne sa používajú na liečbu bolestivých a/alebo zápalových ochorení svalov alebo kĺbov) a/alebo opioidy (používajú sa na liečbu silnej bolesti) a/alebo kortikosteroidy (zvyčajne sa používajú na liečbu zápalových ochorení) (pozri časť 4).

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Aby ste neotehotneli, musíte počas liečby Olumiantom a ešte najmenej jeden týždeň po podaní poslednej dávky Olumiantu používať účinnú metódu antikoncepcie. Ak otehotníte, musíte to povedať svojmu lekárovi, pretože Olumiant sa počas tehotenstva nemá užívať.

Počas dojčenia nesmiete užívať Olumiant, pretože nie je známe, či sa tento liek vylučuje do materského mlieka. Spolu s lekárom by ste sa mali rozhodnúť, či budete dojčiť alebo užívať Olumiant. Nemali by ste robiť oboje.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Olumiant nemá vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **Olumiant obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako užívať Olumiant**

Liečbu má začať lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe vášho stavu. Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

### **Reumatoidná artritída**

Odporúčaná dávka je 4 mg raz denne. Ošetrojúci lekár vám môže znížiť dávku na 2 mg raz denne, najmä ak máte viac ako 75 rokov alebo ak máte zvýšené riziko infekcií. Ak liek dobre účinkuje, lekár môže rozhodnúť o znížení dávky.

Ak máte zníženú funkciu obličiek, odporúčaná dávka Olumiantu je 2 mg raz denne.

### **Atopická dermatitída**

Odporúčaná dávka je 4 mg raz denne. Ošetrojúci lekár vám môže znížiť dávku na 2 mg raz denne, najmä ak máte viac ako 75 rokov alebo ak máte zvýšené riziko infekcií. Ak liek dobre účinkuje, lekár môže rozhodnúť o znížení dávky.

Ak máte zníženú funkciu obličiek, odporúčaná dávka Olumiantu je 2 mg raz denne.

Olumiant je určený na podávanie cez ústa. Tabletú musíte prehltnúť a zapíť vodou. Tablety môžete užívať s jedlom alebo bez jedla. Aby ste nezabudli Olumiant užiť, môže byť pre vás jednoduchšie užívať ho každý deň v rovnakom čase.

### **Ak užijete viac Olumiantu, ako máte**

Ak užijete viac Olumiantu ako máte, spojte sa so svojím lekárom. Môžu sa u vás objaviť niektoré vedľajšie účinky opísané v časti 4.

### **Ak zabudnete užiť Olumiant**

- Ak vynecháte jednu dávku, užite ju hneď, ako si spomeniete.
- Ak si na svoju dávku po celý deň nespomeniete, jednoducho zabudnutú dávku vynechajte a užite na nasledujúci deň len jednu dávku ako obvykle.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

### **Ak prestanete užívať Olumiant**

Neprestávajúce užívať Olumiant dovtedy, kým vám lekár nepovie, aby ste ho prestali užívať.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

### **Infekcie ako napr. pásový opar**, ktoré môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb:

Oznámte svojmu lekárovi alebo okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vás objavia tieto príznaky, ktoré môžu byť prejavmi pásového oparu (herpes zoster):

- bolestivá kožná vyrážka s pľuzgiermi sprevádzaná horúčkou (veľmi zriedkavé pri atopickej dermatitíde)

### **Veľmi časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- infekcie hrdla a nosa
- vysoká hladina tukov v krvi (cholesterol) dokázaná vyšetrením krvi

### **Časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- opary (herpes simplex)
- infekcia zapríčínajúca pocit žalúdočnej nevoľnosti alebo hnačku (gastroenteritída - zápal žalúdka a čriev)
- infekcia močových ciest
- zápal pľúc (menej časté pri atopickej dermatitíde)
- vysoký počet krvných doštičiek (bunky zapojené do zrážania krvi) dokázaný vyšetrením krvi (menej časté pri atopickej dermatitíde)
- bolesť hlavy
- pocit žalúdočnej nevoľnosti (nauzea) (menej časté pri atopickej dermatitíde)
- bolesť brucha
- vysoká hladina pečeňových enzýmov dokázaná vyšetrením krvi (menej časté pri atopickej dermatitíde)
- vyrážka
- akné (menej časté pri reumatoidnej artritíde)
- zvýšenie hladiny enzýmu s názvom kreatínkináza dokázané vyšetrením krvi (menej časté pri reumatoidnej artritíde)

### **Menej časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- nízky počet bielych krviniek (neutrofilov) dokázaný vyšetrením krvi
- vysoká hladina tukov v krvi (triglyceridov) dokázaná vyšetrením krvi
- nárast hmotnosti
- opuch tváre
- žihľavka
- krvné zrazeniny v pľúcnych cievach

- krvná zrazenina v žilách nôh a panvy, čo sa nazýva hlboká žilová trombóza (HŽT)
- divertikulitída (bolestivý zápal malých vydutín vo výstelke čreva)

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Olumiant**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri alebo označení obalu po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Olumiant obsahuje**

- **Liečivo** je baricitinib. Jedna tableta obsahuje 2 alebo 4 miligramy baricitinibu.
- **Ďalšie zložky** sú: mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, stearan horečnatý, manitol, červený oxid železitý (E172), lecitín (sójový) (E322), makrogol, polyvinylalkohol, mastenec a oxid titaničitý (E171).

### **Ako vyzerá Olumiant a obsah balenia**

Olumiant 2 mg filmom obalené tablety sú svetloružové podlhovasté tablety s nápisom „Lilly“ na jednej strane a „2“ na druhej strane.

Olumiant 4 mg filmom obalené tablety sú ružové okrúhle tablety s nápisom „Lilly“ na jednej strane a „4“ na druhej strane.

Tablety sú zaoblené a majú preličené strany, aby sa dali lepšie chytiť do ruky.

Olumiant 2 mg a 4 mg sú dostupné v baleniach po 14, 28, 35, 56, 84 a 98 tabliet v blistroch s dňami a v perforovaných blistroch s jednorazovými dávkami po 28 x 1 a 84 x 1 tablete. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ, Utrecht, Holandsko.

Výrobca: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Španielsko.

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**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-ΔΙΛΛΥ 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

**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

**Κύπρος**  
Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

### **Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky :  
<http://www.ema.europa.eu>.

má byť vložený QR kód [www.olumiant.eu](http://www.olumiant.eu)

**Oddeľte túto časť písomnej informácie pre používateľa a noste ju so sebou.**

-----



**Informácia pre pacienta OLUMIANT®  
(baricitinib)**

**Tento dokument obsahuje dôležité informácie, ktoré by ste mali vedieť pred liečbou Olumiantom a počas nej.**

Túto informáciu si uschovajte a ukážte ju aj ďalším zdravotníckym pracovníkom zapojeným do vašej zdravotnej starostlivosti alebo liečby.

Vaše meno:

---

Meno lekára (ktorý predpísal Olumiant):

---

Tel. číslo lekára:

---

**Gravidita:**

- Neužívajte Olumiant, ak ste tehotná alebo ak si myslíte, že môžete byť tehotná.
- Počas liečby Olumiantom používajte účinnú antikoncepciu (ešte aj 1 týždeň po ukončení liečby).
- Ak otehotníte (alebo ak si myslíte, že ste tehotná), okamžite to povedzte ošetrovateľskému lekárovi

**Infekcie:**

Olumiant môže zhoršiť prítomnú infekciu alebo zvýšiť riziko novej infekcie, alebo zvýšiť možnosť oživenia vírusu. Ihneď oznámte ošetrovateľskému lekárovi, ak sa u vás objavia príznaky infekcie, akými sú napr.:

- horúčka, rany, pocit väčšej únavy ako zvyčajne alebo problémy so zubami
- kašeľ, ktorý neprechádza, nočné potenie a strata hmotnosti. Môžu to byť príznaky tuberkulózy (infekčného ochorenia pľúc).
- bolestivá kožná vyrážka s pľuzgiermi. Môže to byť prejav infekcie herpes zoster.

**Tuky (lipidy) v krvi:**

- Počas užívania Olumiantu môže lekár vyšetrovať z krvi hladinu tukov (lipidov), napríklad cholesterolu.

**Krvné zrazeniny:**

Olumiant vám môže spôsobovať tvorbu krvnej zrazeniny v nohe, ktorá sa môže presunúť do pľúc. Hneď ako spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov, okamžite o tom informujte svojho lekára:

- opuch alebo bolesť jednej nohy
- pocit tepla alebo začervenanie jednej nohy
- nečakaná dýchavičnosť
- zrýchlené dýchanie
- bolesť na hrudi.

## **PRÍLOHA IV**

**Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii**

## Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre baricitinib, dospel Výbor pre humánne lieky (CHMP) k týmto vedeckým záverom:

Držiteľ rozhodnutia o registrácii bol požiadaný o analýzu frekvencie nežiaducich udalostí (Adverse Events, AE) a závažných nežiaducich udalostí (Serious Adverse Events, SAE) v CT s baricitinibom v závislosti od dávky ( $\leq 2$  mg/d alebo  $\geq 4$  mg/d) v kratších (do 16 týždňov) a dlhších (viac ako 16 týždňov) klinických štúdiách s RA a spoločne v klinických štúdiách pre rôzne indikácie. V predložennom súbore s rozšírenou analýzou 2 mg oproti 4 mg bola miera incidencie upravenej podľa expozície (EAIR) pre akýkoľvek prípad štandardnej hepatálnej požiadavky podľa MedDRA (SMQ) vyššia v skupine so 4 mg (5,1) ako v skupine s 2 mg (3,1). Na základe publikácie „Friedman LS: Approach to the patient with abnormal liver biochemical and function tests. Uptodate.com (19 August 2020)“ a na základe predložených údajov výbor PRAC zastáva názor, že účinok baricitinibu na aktivitu ALT a AST v krvi sa javí byť závislý od dávky, a preto odporučil aktualizáciu časti 4.4 súhrnu charakteristických vlastností lieku a upraviť znenie „Zvýšenie hodnoty pečeňových transamináz“ tak, aby naznačovalo, že tento účinok je závislý od dávky a zodpovedajúcim spôsobom aktualizovať časť 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku „Zvýšené pečeňové transaminázy“. Výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch u výrobkov obsahujúcich baricitinib sa majú príslušným spôsobom doplniť.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s vedeckými závermi výboru PRAC.

## Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre baricitinib je výbor CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich baricitinib sa nemení, za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku

Výbor CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii.