

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## **1. IME ZDRAVILA**

Olumiant 2 mg filmsko obložene tablete

Olumiant 4 mg filmsko obložene tablete

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

### Olumiant 2 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2 mg baricitiniba.

### Olumiant 4 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 4 mg baricitiniba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

filmsko obložena tableta (tableta)

### Olumiant 2 mg filmsko obložene tablete

Svetlo rožnate, podolgovate tablete velikosti 9,0 x 7,5 mm, z vtisnjenim napisom »Lilly« na eni strani in »2« na drugi strani.

### Olumiant 4 mg filmsko obložene tablete

Srednje rožnate, okrogle tablete velikosti 8,5 mm, z vtisnjenim napisom »Lilly« na eni strani in »4« na drugi strani.

Tablete imajo na obeh straneh vdolbino.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

#### Revmatoidni artritis

Zdravilo Olumiant je indicirano za zdravljenje zmernega do hudega aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih bolnikih, pri katerih odziv na zdravljenje z enim ali več imunomodulirajočimi protirevmatičnimi zdravili ni zadosten ali pa teh zdravil ne prenašajo. Zdravilo Olumiant se lahko

uporablja v monoterapiji ali v kombinaciji z metotreksatom (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1 za razpoložljive podatke o različnih kombinacijah).

#### Atopijski dermatitis

Zdravilo Olumiant je indicirano za zdravljenje zmernega do hudega atopijskega dermatitisa pri odraslih bolnikih, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje morajo uvesti zdravniki, ki imajo izkušnje z diagnostiko in zdravljenjem bolezni, za katere je zdravilo Olumiant indicirano.

#### Odmerjanje

##### *Revmatoidni artritis*

Priporočeni odmerek zdravila Olumiant je 4 mg enkrat na dan. Odmerek 2 mg enkrat na dan je primeren za bolnike, ki so stari  $\geq 75$  let, in je lahko primeren za bolnike s kroničnimi ali ponavljajočimi se okužbami v anamnezi. O odmerku 2 mg enkrat na dan je mogoče razmisliti tudi pri bolnikih, ki so z odmerkom 4 mg enkrat na dan dosegli trajen nadzor nad aktivnostjo bolezni in so primerni za zmanjševanje odmerka (glejte poglavje 5.1).

##### *Atopijski dermatitis*

Priporočeni odmerek zdravila Olumiant je 4 mg enkrat na dan. Odmerek 2 mg enkrat na dan je primeren za bolnike, ki so stari  $\geq 75$  let, in je lahko primeren za bolnike s kroničnimi ali ponavljajočimi se okužbami v anamnezi. O odmerku 2 mg enkrat na dan je mogoče razmisliti tudi pri bolnikih, ki so z odmerkom 4 mg enkrat na dan dosegli trajen nadzor nad aktivnostjo bolezni in so primerni za zmanjševanje odmerka (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Olumiant se lahko uporablja s topikalnimi kortikosteroidi ali brez njih. Če se zdravilo Olumiant daje skupaj s topikalnimi kortikosteroidi, se njegova učinkovitost lahko okrepi (glejte poglavje 5.1). Lahko se uporabljajo topikalni zaviralci kalcinevrina, vendar morajo biti rezervirani samo za občutljive predele, kot so obraz, vrat ter intertriginozni in genitalni deli.

Pri bolnikih, pri katerih po 8 tednih zdravljenja ni dokazov o terapevtski koristi, je treba razmisliti o ukinitvi zdravljenja.

##### *Uvedba zdravljenja*

Zdravljenja se ne sme uvesti pri bolnikih, pri katerih je absolutno število limfocitov (ALC- absolute lymphocyte count) manjše od  $0,5 \times 10^9$  celic/l, absolutno število nevtrofilcev (ANC- absolute neutrophil count) manjše od  $1 \times 10^9$  celic/l, ali pri katerih je vrednost hemoglobina nižja od 8 g/dl. Zdravljenje se lahko uvede, ko se vrednosti dvignejo nad te meje (glejte poglavje 4.4).

##### *Okvara ledvic*

Priporočeni odmerek pri bolnikih z očistkom kreatinina med 30 in 60 ml/min je 2 mg enkrat na dan. Uporaba zdravila Olumiant ni priporočljiva pri bolnikih z očistkom kreatinina  $< 30$  ml/min (glejte poglavje 5.2).

##### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno. Uporaba zdravila Olumiant ni priporočljiva pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 5.2).

### *Sočasno dajanje z zaviralci OAT3*

Priporočeni odmerek pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce prenašalca organskih anionov (OAT3) z močnim potencialom za zaviranje, kot je npr. probenecid, je 2 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.5).

### *Starejši*

Klinične izkušnje pri bolnikih, starih  $\geq 75$  let, so zelo omejene; pri teh bolnikih je primeren začetni odmerek 2 mg.

### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Olumiant pri otrocih in mladostnikih, starih od 0 do 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

### Način uporabe

Peroralna uporaba.

Zdravilo Olumiant se jemlje enkrat na dan s hrano ali brez nje in se ga lahko jemlje v katerem koli času dneva.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Nosečnost (glejte poglavje 4.6).

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Okužbe

Baricitinib je v primerjavi s placebom povezan s povečano stopnjo okužb, kot so okužbe zgornjih dihalnih poti (glejte poglavje 4.8). V kliničnih študijah revmatoidnega artritisa pri predhodno nezdravljenih bolnikih je kombinacija z metotreksatom povzročila povečano pogostnost okužb v primerjavi z baricitinibom v monoterapiji.

Pri bolnikih z aktivnimi, kroničnimi ali ponavljajočimi se okužbami je treba pred uvedbo zdravljenja skrbno pretehtati tveganja in koristi zdravljenja z zdravilom Olumiant (glejte poglavje 4.2). Če se razvije okužba, je treba bolnika skrbno spremljati in zdravljenje z zdravilom Olumiant začasno prekiniti, če se bolnik ne odziva na standardno zdravljenje. Zdravljenja z zdravilom Olumiant se ne sme nadaljevati, dokler okužba ni odpravljena.

### *Tuberkuloza*

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Olumiant je treba pri bolnikih opraviti presejalni test za tuberkulozo (TB). Zdravila Olumiant se ne sme dajati bolnikom z aktivno TB. Pri bolnikih s predhodno nezdravljeno latentno TB je treba pred uvedbo zdravila Olumiant razmisliti o protituberkuloznem zdravljenju.

### Hematološke anomalije

Pri manj kot 1 % bolnikov v kliničnih preskušanjih so poročali o absolutnem številu nevtrofilcev (ANC)  $< 1 \times 10^9$  celic/l in absolutnem številu limfocitov (ALC)  $< 0,5 \times 10^9$  celic/l. Pri manj kot 1 %

bolnikov v kliničnih preskušanjih revmatoidnega artritisa so poročali o vrednostih hemoglobina < 8 g/dl.

Pri bolnikih, pri katerih med redno obravnavo bolnika opazimo vrednosti ANC < 1 x 10<sup>9</sup> celic/l, ALC < 0,5 x 10<sup>9</sup> celic/l ali hemoglobin < 8 g/dl, zdravljenja ne smemo uvesti oziroma ga moramo začasno prekiniti.

Tveganje limfocitoze je pri starejših bolnikih z revmatoidnim artritisom povečano. Poročali so o redkih primerih limfoproliferativnih bolezni.

### Reaktivacija virusa

V kliničnih študijah so poročali o reaktivaciji virusa, vključno s primeri reaktivacije virusa herpesa (npr. herpes zoster, herpes simpleks) (glejte poglavje 4.8). V kliničnih študijah revmatoidnega artritisa so o herpesu zosteru pogosteje poročali pri bolnikih, starih ≥ 65 let, ki so bili predhodno zdravljeni tako z biološkimi kot s konvencionalnimi imunomodulirajočimi protirevmatičnimi zdravili. Če se pri bolniku razvije herpes zoster, je treba zdravljenje z zdravilom Olumiant začasno prekiniti, dokler epizoda ne mine.

V skladu s kliničnimi smernicami je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Olumiant opraviti presejalni pregled za virusni hepatitis. Bolniki z dokazi o aktivni okužbi s hepatitisom B ali C so bili izključeni iz kliničnih preskušanj. Bolniki, ki so bili pozitivni na protitelesa hepatitisa C in negativni na virusno RNA hepatitisa C, so lahko sodelovali. Bolniki s površinskim protitelesom hepatitisa B in z jedrnim protitelesom hepatitisa B ter brez površinskega antigena hepatitisa B so prav tako lahko sodelovali; take bolnike je treba spremljati glede izražanja DNA virusa hepatitisa B (HBV). Če zaznamo DNA HBV, se je treba posvetovati s specialistom za jetrne bolezni, ki bo odločil, ali je prekinitev zdravljenja upravičena.

### Cepljenje

Pri bolnikih, ki prejemajo baricitinib, ni podatkov o odzivu na cepljenje z živimi cepivi. Uporaba živih oslabljenih cepiv med ali neposredno pred zdravljenjem z zdravilom Olumiant ni priporočljiva. Priporočljivo je, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Olumiant vsi bolniki opravijo vsa cepljenja v skladu z veljavnimi smernicami za cepljenje.

### Lipidi

Pri bolnikih, zdravljenih z baricitinibom, so v primerjavi s placebom poročali o zvišanju parametrov krvnih lipidov, odvisnem od odmerka zdravila (glejte poglavje 4.8). Zvišanja ravni LDL-holesterola so se kot odziv na zdravljenje s statini znižala na ravni pred zdravljenjem. Približno 12 tednov po uvedbi zdravljenja z zdravilom Olumiant je treba oceniti parametre lipidov in glede na vrednosti bolnike obravnavati v skladu z mednarodnimi kliničnimi smernicami za zdravljenje hiperlipidemije. Vpliva zvišanj teh parametrov lipidov na srčnožilno obolevnost in smrtnost niso določili.

### Zvišanja jetrnih transaminaz

Pri bolnikih, zdravljenih z baricitinibom, so v primerjavi s placebom poročali o od odmerka odvisnem povečanju aktivnosti alanin-transaminaze (ALT) in aspartat-transaminaze (AST) v krvi (glejte poglavje 4.8). Pri manj kot 1 % bolnikov v kliničnih preskušanjih so poročali o zvišanju ALT in AST na ≥ 5-kratnik in ≥ 10-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (ULN). V kliničnih študijah revmatoidnega artritisa je pri predhodno nezdravljenih bolnikih kombinacija z metotreksatom

povzročila povečano pogostnost zvišanj jetrne transaminaze v primerjavi z baricitinibom v monoterapiji (glejte poglavje 4.8).

Če se ob redni obravnavi bolnika pokažejo zvišanja ALT ali AST in se pojavi sum na okvaro jeter, povzročeno z zdravili, je treba zdravljenje z zdravilom Olumiant začasno prekiniti, dokler ta diagnoza ni izključena.

### Maligne bolezni

Tveganje za maligne bolezni, vključno z limfomom, je pri bolnikih z revmatoidnim artritisom povečano. Imunomodulatorji lahko tveganje za maligne bolezni, vključno z limfomom, povečajo. Kliničnih podatkov za oceno možne incidence malignih bolezni po izpostavljenosti baricitinibu ni dovolj. Dolgoročna ocenjevanja varnosti še potekajo.

### Venska tromboembolija

Pri bolnikih, ki so prejeli baricitinib, so poročali o dogodkih globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE). Zdravilo Olumiant je treba uporabljati previdno pri bolnikih z dejavniki tveganja za razvoj GVT/PE, kot so na primer starost, debelost, GVT/PE v anamnezi, ali pri bolnikih, pri katerih je načrtovan kirurški poseg in imobilizacija. Če se pojavijo klinične značilnosti GVT/PE, je treba zdravljenje z zdravilom Olumiant ukiniti, bolnike pa je treba takoj oceniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

### Laboratorijsko spremljanje

Preglednica 1. Laboratorijske meritve in smernice za spremljanje

Laboratorijska meritev	Ukrep	Smernice za spremljanje
Parametri lipidov	Bolnike je treba obravnavati v skladu z mednarodnimi kliničnimi smernicami za zdravljenje hiperlipidemije.	12 tednov po uvedbi zdravljenja in nato v skladu z mednarodnimi kliničnimi smernicami za zdravljenje hiperlipidemije.
Absolutno število nevtrofilcev (ANC)	Zdravljenje je treba prekiniti, če je ANC < $1 \times 10^9$ celic/l in ga je mogoče znova uvesti, ko se raven ANC vrne nad to vrednost.	Pred začetkom zdravljenja in nato v skladu z redno obravnavo bolnika
Absolutno število limfocitov (ALC)	Zdravljenje je treba prekiniti, če je ALC < $0,5 \times 10^9$ celic/l in ga je mogoče znova uvesti, ko se raven ALC vrne nad to vrednost.	
Hemoglobin (Hb)	Zdravljenje je treba prekiniti, če je Hb < 8 g/dl in ga je mogoče znova uvesti, ko se raven Hb vrne nad to vrednost.	
Jetrne transaminaze	Če se pojavi sum na okvaro jeter, povzročeno z zdravili, je treba zdravljenje začasno prekiniti.	

## Imunosupresivi

Kombinacija z biološkimi imunomodulirajočimi protirevmatičnimi zdravili, biološkimi imunomodulatorji ali drugimi zaviralci Janus kinaz (JAK- Janus kinase inhibitors) ni priporočljiva, saj ni mogoče izključiti tveganja za aditivno imunosupresijo.

Pri revmatoidnem artritisu podatki o uporabi baricitiniba z močnimi imunosupresivi (npr. azatioprin, takrolimus, ciklosporin) omejeni, zato je pri uporabi teh kombinacij potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Pri atopijskem dermatitisu kombinacije s ciklosporinom ali drugimi močnimi imunosupresivi niso preučevali in zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

## Preobčutljivost

Iz obdobja trženja so v povezavi z uporabo baricitiniba poročali o primerih preobčutljivosti na zdravilo. Če se pojavi kakršna koli resna alergijska ali anafilaktična reakcija, je treba baricitinib nemudoma ukiniti.

## Divertikulitis

V kliničnih preskušanjih in virih v obdobju trženja so poročali o primerih divertikulitisa in gastrointestinalne perforacije. Baricitinib je treba uporabljati previdno pri bolnikih z divertikularno boleznijo in zlasti pri bolnikih, ki dolgotrajno jemljejo sočasna zdravila, povezana s povečanim tveganjem za divertikulitis: nesteroidna protivnetna zdravila, kortikosteroide in opioide. Bolnike, pri katerih se na novo pojavijo znaki in simptomi abdominalnih težav, je treba takoj oceniti, da se zgodaj identificira divertikulitis ali gastrointestinalna perforacija.

## Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Farmakodinamična medsebojna delovanja

#### *Imunosupresivi*

Kombinacij z biološkimi imunomodulirajočimi protirevmatičnimi zdravili, biološkimi imunomodulatorji ali drugimi zaviralci JAK niso preučevali. Pri revmatoidnem artritisu je bila uporaba baricitiniba z močnimi imunosupresivi, kot so npr. azatioprin, takrolimus ali ciklosporin, v kliničnih študijah baricitiniba omejena, zato tveganja za aditivno imunosupresijo ni mogoče izključiti. Pri atopijskem dermatitisu kombinacije s ciklosporinom ali drugimi močnimi imunosupresivi niso preučevali in zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

### Potencial drugih zdravil za vpliv na farmakokinetiko baricitiniba

#### *Prenašalci*

*In vitro* je baricitinib substrat za prenašalec organskih anionov (OAT-organic anionic transporter)<sup>3</sup>, P-glikoprotein (Pgp), protein odpornosti pri raku dojke (BCRP-breast cancer resistance protein) in protein za ekstruzijo več zdravil in toksinov (MATE-multidrug and toxin extrusion protein) 2-K. V študiji klinične farmakologije je odmerjanje probenecida (zaviralca OAT3 z velikim potencialom za zaviranje) povzročilo približno 2-kratno povečanje  $AUC_{(0-\infty)}$  brez sprememb v  $t_{max}$  ali  $C_{max}$  baricitiniba. Posledično je priporočeni odmerek za bolnike, ki jemljejo zaviralce OAT3 z velikim

potencialom zazaviranje, kot je npr. probenecid, 2 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.2). Z zaviralci OAT3 z manjšim potencialom za zaviranje niso opravili nobene študije klinične farmakologije. Predzdravilo leflunomid se hitro pretvori v teriflunomid, ki je šibak zaviralec OAT3 in lahko zato povzroči povečanje izpostavljenosti baricitinibu. Ker namenske študije medsebojnega delovanja niso bile opravljene, je pri sočasnem dajanju leflunomida ali teriflunomida z baricitinibom potrebna previdnost. Sočasna uporaba zaviralcev OAT3 ibuprofena in diklofenaka lahko povzroči povečano izpostavljenost baricitinibu, vendar pa je njun potencial za zaviranje OAT3 manjši v primerjavi z probenecidom, zato ni pričakovati klinično pomembnega medsebojnega delovanja. Sočasno dajanje baricitiniba in ciklosporina (zaviralca Pgp/BCRP) ali metotreksata (substrata za več prenašalcev, vključno z OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 in MRP4) ni povzročilo klinično pomembnih učinkov na izpostavljenost baricitinibu.

#### *Encimi citokroma P450*

*In vitro* je baricitinib substrat encima citokroma P450 (CYP)3A4, čeprav se manj kot 10 % odmerka presnavlja prek oksidacije. V študijah klinične farmakologije sočasno dajanje baricitiniba s ketokonazolom (močnim zaviralcem CYP3A) ni povzročilo klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko baricitiniba. Sočasno dajanje baricitiniba in flukonazola (zmernega zaviralca CYP3A/CYP2C19/CYP2C9) ali rifampicina (močnega induktorja CYP3A) ni povzročilo klinično pomembnih sprememb v izpostavljenosti baricitinibu.

#### *Sredstva za spreminjanje pH v želodcu*

Dvig pH vrednosti v želodcu z omeprazolom ni imel klinično pomembnega učinka na izpostavljenost baricitinibu.

### Potencialni vpliv baricitiniba na farmakokinetiko drugih zdravil

#### *Prenašalci*

*In vitro* baricitinib ni zaviralec OAT1, OAT2, OAT3, prenašalca organskih kationov (OCT- organic cationic transporter) OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 in MATE2-K v klinično pomembnih koncentracijah. Baricitinib je morda klinično pomemben zaviralec OCT1, vendar pa trenutno ni znanih selektivnih substratov OCT1, za katere bi lahko predvideli klinično pomembna medsebojna delovanja. V študijah klinične farmakologije niso opazili klinično pomembnih učinkov na izpostavljenost, ko so baricitinib dajali sočasno z digoksinom (substratom Pgp) ali metotreksatom (substratom za več prenašalcev).

#### *Encimi citokroma P450*

V študijah klinične farmakologije sočasno dajanje baricitiniba s substrati CYP3A simvastatinom, etinilestradiolom ali levonorgestrelom ni povzročilo nikakršnih klinično pomembnih sprememb v farmakokinetiki teh zdravil.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Dokazali so, da pot JAK/STAT sodeluje pri celični adheziji in polarnosti celic, s čimer lahko vpliva na zgodnji razvoj zarodka. V zvezi z uporabo baricitiniba pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Študije na živalih so dokazale vpliva na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Baricitinib je deloval teratogeno pri podganah in kuncih. Študije na živalih kažejo, da ima lahko baricitinib v visokih odmerkih neželen učinek na razvoj kosti *in utero*.

Uporaba zdravila Olumiant je med nosečnostjo kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in vsaj 1 teden po njem uporabljati učinkovito kontracepcijo. Če



bolnica zanosi med jemanjem zdravila Olumiant, je treba bodoče starše obvestiti o potencialnih tveganjih za zarodek.

### Dojenje

Ni znano, ali se baricitinib/presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakodinamski/toksikološki podatki iz študij na živalih kažejo, da se baricitinib izloča v mleku samic (glejte poglavje 5.3).

Tveganja za novorojenčka/dojenčka ne moremo izključiti, zato se zdravila Olumiant v obdobju dojenja ne sme uporabljati. Treba se je odločiti, ali naj mati med zdravljenjem preneha dojeti ali prekine zdravljenje z zdravilom Olumiant, pri čemer je treba upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za mater.

### Plodnost

Študije na živalih kažejo, da ima zdravljenje z baricitinibom potencial za zmanjšanje plodnosti pri zdravljenih samicah, niso pa opazili učinka na spermatogenezo pri samcih (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Olumiant nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila

V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih revmatoidnega artritisa so v obdobju do 16 tednov najbolj pogosto poročali o naslednjih neželenih učinkih, ki so se pojavili pri  $\geq 2$  % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Olumiant v monoterapiji ali v kombinaciji s konvencionalnimi sintetičnimi imunomodulirajočimi protirevmatičnimi zdravili, zvišan LDL-holesterol (33,6 %), okužbe zgornjih dihalnih poti (14,7 %) in glavobol (3,8 %). Okužbe, o katerih so poročali pri zdravljenju z zdravilom Olumiant, so vključevale herpes zoster (1,4 %).

V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih atopijskega dermatitisa so bili v obdobju do 16 tednov najpogosteje poročani neželeni učinki, ki so se pojavili pri  $\geq 2$  % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Olumiant v monoterapiji ali v kombinaciji s topikalnimi kortikosteroidi, podobni kot pri revmatoidnem artritisu, razen zvišanega LDL-holesterola (13,2 %) in herpes simpleksa (6,1 %). Pri bolnikih, zdravljenih z baricitinibom v preskušanjih atopijskega dermatitisa, je bila pogostnost herpesa zostra zelo redka.

### Tabelarni seznam neželenih učinkov

#### *Revmatoidni artritis*

Skupno so z zdravilom Olumiant v kliničnih študijah revmatoidnega artritisa zdravili 3.770 bolnikov, kar predstavlja 10.127 bolnikov-let izpostavljenosti. Od teh je bilo 2.960 bolnikov z revmatoidnim artritisom izpostavljenih zdravilu Olumiant vsaj eno leto.

Vključili so sedem s placebom nadzorovanih študij (1.142 bolnikov je prejelo odmerek 4 mg enkrat na dan, 1.215 bolnikov pa je prejelo placebo) za oceno varnosti zdravila Olumiant v primerjavi s placebom za obdobje največ 16 tednov po začetku zdravljenja.

#### *Atopijski dermatitis*

Skupno so z zdravilom Olumiant v kliničnih študijah atopijskega dermatitisa zdravili 2.531 bolnikov, kar predstavlja 2.247 bolnikov-let izpostavljenosti. Od teh je bilo 1.106 bolnikov z atopijskim artritisom izpostavljenih zdravilu Olumiant vsaj eno leto.

Vključili so pet s placebom nadzorovanih študij (489 bolnikov je prejelo odmerke 4 mg enkrat na dan, 743 bolnikov pa je prejelo placebo) za oceno varnosti zdravila Olumiant v primerjavi s placebom za obdobje največ 16 tednov po začetku zdravljenja.

#### Preglednica 2. Neželeni učinki

Ocena pogostnosti: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ). Pogostnosti v preglednici 2 temeljijo na združenih podatkih pri indikacijah revmatoidnega artritisa in atopijskega dermatitisa, razen če je navedeno drugače; kadar so pri posamezni indikaciji opazili izrazite razlike, so predstavljene v opombah pod preglednico.

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe zgornjih dihalnih poti	herpes zoster <sup>b</sup> herpes simpleks gastroenteritis okužbe sečil pljučnica <sup>d</sup>	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		trombocitoza $> 600 \times 10^9$ celic/l <sup>a, d</sup>	nevtropenija $< 1 \times 10^9$ celic/l <sup>a</sup>
Presnovne in prehranske motnje	hiperholesterolemija <sup>a</sup>		hipertrigliceridemija <sup>a</sup>
Bolezni živčevja		glavobol	
Bolezni prebavil		navzea <sup>d</sup> bolečine v trebuhu	divertikulitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišana vrednost ALT $\geq 3 \times \text{ULN}^{\text{a, d}}$	zvišana vrednost AST $\geq 3 \times \text{ULN}^{\text{a}}$
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj akne <sup>c</sup>	
Bolezni imunskega sistema			otekanje obraza urtikarija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			pljučna embolija
Žilne bolezni			globoka venska tromboza
Preiskave		zvišana vrednost kreatin fosfokinaze $> 5 \times \text{ULN}^{\text{a, c}}$	povečana telesna masa

<sup>a</sup> Vključuje spremembe, zaznane med laboratorijskim spremljanjem (glejte spodnje besedilo).

<sup>b</sup> Pogostnost za herpes zoster temelji na kliničnih preskušanjih revmatoidnega artritisa.

<sup>c</sup> Pogostnost za akne in povišane vrednosti kreatin fosfokinaze  $> 5 \times \text{ULN}$  temelji na združenih kliničnih preskušanjih revmatoidnega artritisa in atopijskega dermatitisa. Pri bolnikih, zdravljenih z baricitinibom v kliničnih preskušanjih revmatoidnega artritisa, je bila pogostnost teh učinkov občasna.

<sup>d</sup> Pogostnost za pljučnico, trombocitozo > 600 x 10<sup>9</sup> celic/l, navzeo in ALT ≥ 3 x ULN temelji na združenih kliničnih preskušanjih revmatoidnega artritisa in atopijskega dermatitisa. Pri bolnikih, zdravljenih z baricitinibom v kliničnih preskušanjih atopijskega dermatitisa, je bila pogostnost teh učinkov občasna.

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Bolezni prebavil*

V študijah revmatoidnega artritisa je bila pri bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni, v obdobju 52 tednov pogostnost navzee večja pri kombiniranem zdravljenju z metotreksatom in zdravilom Olumiant (9,3 %) v primerjavi s samim metotreksatom (6,2 %) ali samim zdravilom Olumiant (4,4 %). Navzea se je najpogosteje pojavljala v prvih 2 tednih zdravljenja. V kliničnih študijah atopijskega dermatitisa je bila v obdobju do 16 tednov pogostnost navzee med zdravljenjem z zdravilom Olumiant 0,8 %.

V nadzorovanih študijah revmatoidnega artritisa so se v obdobju do 16 tednov bolečine v trebuhu pojavile pri 2,1 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Olumiant 4 mg, in pri 1,4 % bolnikov, zdravljenih s placebom. Pogostnost bolečin v trebuhu v kliničnih študijah atopijskega dermatitisa je bila podobna. Primeri so bili običajno blagi, prehodni in nepovezani z okužbami ali vnetnimi prebavnimi boleznimi ter niso privedli do prekinitve zdravljenja.

#### *Okužbe*

##### Revmatoidni artritis

V nadzorovanih študijah je v obdobju do 16 tednov stopnja pojavnosti za vse okužbe (delež bolnikov z ≥ 1 dogodkom na 100 bolnikov-let izpostavljenosti) znašala 101 za zdravilo Olumiant v primerjavi s 83 v skupini s placebom. Resnost večine okužb je bila blaga do zmerna. V študijah, ki so vključevale oba odmerka, so o okužbah v obdobju do 16 tednov poročali pri 31,9 % bolnikov v skupini s 4 mg, 28,8 % bolnikov v skupini z 2 mg in pri 24,1 % bolnikov v skupini s placebom. Deleži poročanja neželenih učinkov zdravila, povezanih z okužbo za zdravilo Olumiant v primerjavi s placebom so: okužbe zgornjih dihalnih poti (14,7 % v primerjavi z 11,7 %), okužbe sečil (3,4 % v primerjavi z 2,7 %), gastroenteritis (1,6 % v primerjavi z 0,8 %), herpes simpleks (1,8 % v primerjavi z 0,7 %) in herpes zoster (1,4 % v primerjavi z 0,4 %). Pri bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni, je bila v obdobju do 52 tednov pogostnost okužbe zgornjih dihalnih poti večja pri kombiniranem zdravljenju z metotreksatom in zdravilom Olumiant (26,0 %) v primerjavi s samim metotreksatom (22,9 %) ali samim zdravilom Olumiant (22,0 %). Delež resnih okužb pri zdravilu Olumiant (1,1 %) je bil podoben kot pri placebo (1,2 %). Pri zdravilu Olumiant sta bili najpogostejši resni okužbi herpes zoster in celulitis. Delež resnih okužb je med dolgoročno izpostavljenostjo ostal stabilen. Skupna incidenca resnih okužb v programu kliničnega preskušanja je bila 3,2 na 100 bolnikovih let.

##### Atopijski dermatitis

V nadzorovanih študijah je v obdobju do 16 tednov stopnja pojavnosti za vse okužbe (delež bolnikov z ≥ 1 dogodkom na 100 bolnikov-let izpostavljenosti) znašala 155 za zdravilo Olumiant 4 mg v primerjavi s 118 v skupini s placebom. Resnost večine okužb je bila blaga do zmerna. O okužbah v obdobju do 16 tednov poročali pri 31,5 % bolnikov v skupini s 4 mg, 29,8 % bolnikov v skupini z 2 mg in pri 24,2 % bolnikov v skupini s placebom. Deleži poročanja neželenih učinkov zdravila, povezanih z okužbo za zdravilo Olumiant 4 mg, v primerjavi s placebom so bili: okužbe zgornjih dihalnih poti (17,5 % v primerjavi s 14,1 %), okužbe sečil (2,0 % v primerjavi z 0,8 %), gastroenteritis (1,2 % v primerjavi z 0,5 %), herpes simpleks (6,1 % v primerjavi z 2,7 %), herpes zoster (0 % v primerjavi z 0,3 %) in pljučnica (0 % v primerjavi z 0,1 %). V kliničnih študijah atopijskega dermatitisa je bila pogostnost okužb na splošno podobna pogostnosti, ki so jo opazili pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, razen pljučnice, ki je bila občasna, in herpesa zostra, ki je bil zelo redek.

Kožnih okužb, ki so zahtevale antibiotično zdravljenje, je bilo pri zdravlilu Olumiant 4 mg manj (3,4 %) kot pri placebo (4,4 %). Pri zdravlilu Olumiant 4 mg in placebo so opazili enak odstotek bolnikov z resnimi okužbami (0,6 %). Skupna incidenca resnih okužb v programu kliničnega preskušanja atopijskega dermatitisa je bila 2,1 na 100 bolnikov-let.

#### *Zvišanje jetrnih transaminaz*

V nadzorovanih študijah revmatoidnega artritisa so v obdobju do 16 tednov opazili zvišanje alanin-aminotransferaze (ALT) in aspartat-aminotransferaze (AST) na  $\geq 3$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (ULN) pri 1,4 % in 0,8 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Olumiant, v primerjavi z 1,0 % in 0,8 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Pri bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni, je kombinacija zdravila Olumiant s potencialno hepatotoksičnimi zdravili, kot je npr. metotreksat, povzročila povečano pogostnost teh zvišanj. V obdobju do 52 tednov je bila pogostnost zvišanj ALT in AST na  $\geq 3$ -kratnik ULN višja pri kombiniranem zdravljenju z metotreksatom in zdravilom Olumiant (7,5 % in 3,8 %) v primerjavi s samim metotreksatom (2,9 % in 0,5 %) ali samim zdravilom Olumiant (1,9 % in 1,3 %).

V nadzorovanih študijah atopijskega dermatitisa so v obdobju do 16 tednov občasno opazili zvišanje ALT in AST na  $\geq 3$ -kratnik ULN pri 0,2 % in 0,5 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Olumiant 4 mg, v primerjavi z 0,8 % in 0,8 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Pri obeh indikacijah so v študijah, ki so bile daljše od 16 tednov poročali tudi od odmerka odvisnem povečanju aktivnosti ALT in AST v krvi. Večina primerov zvišanj jetrnih transaminaz asimptomatska in prehodna. Vzorec in incidenca zvišanja ALT/AST sta ostala stabilna dlje časa, tudi v dolgoročni podaljšani študiji.

#### *Zvišanje lipidov*

V kliničnih študijah revmatoidnega artritisa je bilo zdravljenje z baricitinibom povezano z od odmerka odvisnimi zvišanji parametrov lipidov, vključno s skupnim holesterolom, trigliceridi, LDL-holesterolom in HDL-holesterolom. Sprememb v razmerju LDL/HDL ni bilo. Zvišanja so opazili v 12. tednu in so ostala v nadaljevanju stabilna, z višjo vrednostjo od izhodiščne, vključno z dolgoročno podaljšano študijo.

V študijah, ki so vključevale oba odmerka, so opaženi povezanosti odmerka z zvišanim skupnim holesterolom  $\geq 5,17$  mmol/l v obdobju do 16 tednov poročali pri 48,8 % bolnikov v skupini s 4 mg, 34,7 % bolnikov v skupini z 2 mg in pri 17,8 % bolnikov v skupini s placebom.

Zvišanja ravni LDL-holesterola so se kot odziv na zdravljenje s statini znižala na ravni pred zdravljenjem.

V kliničnih študijah atopijskega dermatitisa je bilo zdravljenje z baricitinibom povezano z zvišanji parametrov lipidov, vključno s skupnim holesterolom, LDL-holesterolom in HDL-holesterolom. Zvišanja so opazili v 12. tednu, povprečni skupni holesterol in LDL-holesterol sta se zvišala v obdobju 52 tednov. Sprememb v razmerju LDL/HDL ni bilo. V nadzorovanih študijah v obdobju do 16 tednov

povezav skupnega holesterola, LDL-holesterola ali HDL-holesterola z odmerkom niso opazili. Ravni trigliceridov se niso zvišale.

V nadzorovanih študijah so v obdobju do 16 tednov opazili naslednje deleže za zdravilo Olumiant 4 mg v primerjavi s placebom:

- zvišan skupni holesterol  $\geq 5,17$  mmol/l:
  - revmatoidni artritis: 49,1 % v primerjavi s 15,8 %
  - atopijski dermatitis: 20,7 % v primerjavi z 10,0 %
- zvišan LDL-holesterol  $\geq 3,36$  mmol/l:
  - revmatoidni artritis: 33,6 % v primerjavi z 10,3 %
  - atopijski dermatitis: 13,2 % v primerjavi s 6,3 %
- zvišan HDL-holesterol  $\geq 1,55$  mmol/l:
  - revmatoidni artritis: 42,7 % v primerjavi z 13,8 %
  - atopijski dermatitis: 25,3 % v primerjavi s 14,7 %
- zvišani trigliceridi  $\geq 5,65$  mmol/l:
  - revmatoidni artritis: 0,4 % v primerjavi z 0,5 %
  - atopijski dermatitis: 0,7 % v primerjavi z 0,8 %

#### *Kreatin fosfokinaza (CPK- Creatine phosphokinase)*

V nadzorovanih študijah revmatoidnega artritisa so bila v obdobju do 16 tednov zvišanja vrednosti CPK občasna. Do pomembnih zvišanj ( $> 5 \times \text{ULN}$ ) je prišlo pri 0,8 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Olumiant in pri 0,3 % bolnikov, ki so prejeli placebo. O opaženi povezanosti odmerka z zvišanji CPK  $\geq 5 \times \text{ULN}$  od običajnih so v obdobju do 16 tednov poročali pri 1,5 % bolnikov v skupini s 4 mg, 0,8 % bolnikov v skupini z 2 mg in pri 0,6 % bolnikov v skupini s placebom. V nadzorovanih študijah atopijskega dermatitisa so bila v obdobju do 16 tednov zvišanja vrednosti CPK pogosta in so se pojavila pri 3,3 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Olumiant 4 mg, pri 2,5 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Olumiant 2 mg, in pri 1,9 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri obeh indikacijah je bila večina primerov prehodna in zaradi njih ni bilo treba prekiniti zdravljenja.

V kliničnih preskušanjih revmatoidnega artritisa in atopijskega dermatitisa niso odkrili potrjenih primerov rhabdomiolize. Zvišanja CPK so opazili v 4. tednu in so ostala v nadaljevanju stabilna, z višjo vrednostjo od izhodiščne, vključno z dolgoročno podaljšano študijo.

#### *Nevtopenija*

V nadzorovanih študijah revmatoidnega artritisa in atopijskega dermatitisa je v obdobju do 16 tednov do znižanja števila nevtrofilcev pod  $1 \times 10^9$  celic/l prišlo pri 0,2 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Olumiant v primerjavi z 0 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Niso ugotovili jasne povezave med znižanji števila nevtrofilcev in pojavom resnih okužb. Vendar pa so v kliničnih študijah zdravljenje prekinili, če je bila vrednost ANC  $< 1 \times 10^9$  celic/l. Vzorec in incidenca znižanja števila nevtrofilcev sta ostala v nadaljevanju stabilna, z nižjo vrednostjo od izhodiščne, vključno z dolgoročno podaljšano študijo.

#### *Trombocitoza*

V nadzorovanih študijah revmatoidnega artritisa je v obdobju do 16 tednov do zvišanja števila krvnih ploščic nad  $600 \times 10^9$  celic/l prišlo pri 2,0 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Olumiant 4 mg, in pri 1,1 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V nadzorovanih študijah atopijskega dermatitisa je v obdobju do 16 tednov do zvišanja števila krvnih ploščic nad  $600 \times 10^9$  celic/l prišlo pri 0,6 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Olumiant 4 mg, in pri 0 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Pogostnost trombocitoze v študijah atopijskega dermatitisa je bila občasna in manjša kot pri bolnikih z revmatoidnim artritidom.

Povezave med povečanim številom krvnih ploščic in neželenimi učinki trombotske narave niso opazili. Vzorec in incidenca zvišanja števila krvnih ploščic sta ostala v nadaljevanju stabilna, z višjo vrednostjo od izhodiščne, vključno z dolgoročno podaljšano študijo.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

V kliničnih preskušanjih so 10 dni dajali enkratne odmerke do 40 mg in večkratne odmerke do 20 mg na dan, brez toksičnih učinkov, ki bi omejevali odmerek zdravila. Neželeni učinki so bili primerljivi s tistimi, ki so jih opazili pri nižjih odmerkih in prepoznali niso nobene specifične toksičnosti. Farmakokinetični podatki o enkratnem odmerku 40 mg pri zdravih prostovoljcih kažejo, da lahko pričakujemo, da se bo več kot 90 % danega odmerka izločilo v 24 urah. V primeru prevelikega odmerka je priporočljivo spremljati bolnika za pojav znakov in simptomov neželenih učinkov. Bolniki, pri katerih se razvijejo neželene učinke, morajo prejeti ustrezno zdravljenje.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za selektivno zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AA37

#### Mehanizem delovanja

Baricitinib je selektiven in reverzibilen zaviralec Janus kinaz (JAK-Janus Associated Kinases) JAK1 in JAK2. V analizah izoliranih encimov je baricitinib inhibiral dejavnost JAK1, JAK2, tirozin kinaze 2 in JAK3 z vrednostmi  $IC_{50}$  5,9; 5,7; 53 in  $> 400$  nM, v tem zaporedju.

Janus kinaze (JAK) so encimi, ki pretvarjajo znotrajcelične signale receptorjev na celični površini za številne citokine in rastne dejavnike, ki sodelujejo pri hematopoezi, vnetju in imunskem delovanju. Janus kinaze na znotrajcelični signalni poti fosforilirajo in aktivirajo signalne pretvornike in aktivatorje transkripcije (STAT- signal transducers and activators of transcription), ki aktivirajo izražanje gena v celici. Baricitinib modulira te signalne poti tako, da delno inhibira encimsko dejavnost JAK1 in JAK2 ter na ta način zmanjša fosforilacijo in aktivacijo STAT.

#### Farmakodinamični učinki

##### *Zaviranje z IL-6 inducirane fosforilacije proteina STAT3*

Dajanje baricitiniba je povzročilo od odmerka odvisno zaviranje z IL-6 inducirane fosforilacije proteina STAT3 v polni krvi zdravih oseb, pri čemer so največje zaviranje opazili 2 uri po odmerjanju, ki pa se je v obdobju do 24 ur vrnilo skoraj na izhodiščno raven.

### *Imunoglobulini*

Povprečne serumske vrednosti IgG, IgM in IgA so se v 12. tednu po začetku zdravljenja z zdravilom Olumiant znižale in ostale stabilne, z nižjo vrednostjo od izhodiščne, še najmanj 104 tednov. Pri večini bolnikov je do sprememb imunoglobulinov prišlo v okviru normalnega referenčnega območja.

### *Limfociti*

Povprečno absolutno število limfocitov se je 1. teden po začetku zdravljenja z zdravilom Olumiant povečalo, se do 24. tedna vrnilo na izhodiščno raven in ostalo stabilno najmanj 104 tednov. Pri večini bolnikov je do sprememb števila limfocitov prišlo v normalnem referenčnem območju.

### *C-reaktivni protein*

Pri bolnikih z revmatoidnim artritidom so znižanja serumskega C-reaktivnega proteina (CRP) opazili že v 1. tednu po začetku zdravljenja z zdravilom Olumiant in so se ohranila ves čas odmerjanja.

### *Kreatinin*

Pri revmatoidnem artritidu je baricitinib po dveh tednih zdravljenja povzročil povprečno zvišanje ravni serumskega kreatinina na 3,8  $\mu\text{mol/l}$  v primerjavi s placebom; ravni so v nadaljevanju ostale stabilne vse do 104. tedna zdravljenja. Vzrok je morda v tem, da baricitinib inhibira izločanje kreatinina v ledvičnih kanalčkih. Posledično so lahko ocene stopnje glomerulne filtracije, ki temeljijo na serumskem kreatininu, nekoliko nižje, brez dejanskega zmanjšanja delovanja ledvic ali pojava neželenih učinkov na ledvice. Podobno so opazili tudi pri atopijskem dermatitisu. Pri atopijskem dermatitisu je bil baricitinib povezan z znižanjem vrednosti cistatina C (ki se uporablja tudi za oceno hitrosti glomerulne filtracije) za 0,1 mg/l v 4. tednu, do 16. tedna pa dodatnih znižanj niso opazili.

### *Modeli kože in vitro*

V modelu človeške kože in vitro, zdravljene s provnetnimi citokini (tj. IL-4, IL-13, IL-31), je baricitinib zmanjšal izražanje epidermalnega keratinocita pSTAT3 in povečal izražanje filagrina, beljakovine, ki ima vlogo pri pregradni funkciji kože in pri patogenezi atopijskega dermatitisa.

## Študija cepiva

Vpliv baricitiniba pri humoralnem odzivu na neživa cepiva so ocenjevali pri 106 bolnikih z revmatoidnim artritidom, ki so prejeli stabilno zdravljenje z baricitinibom 2 ali 4 mg, in ki so prejeli inaktivirano cepivo proti pnevmokoku ali tetanusu. Večina teh bolnikov (n = 94) je bila sočasno zdravljena z metotreksatom. V celotni populaciji je cepivo proti pnevmokoku povzročilo zadovoljiv imunski odgovor IgG pri 68,0 % (95-odstotni IZ: 58,4 %, 76,2 %) bolnikov. Pri 43,1 % (95-odstotni IZ: 34,0 %, 52,8 %) bolnikov je bil dosežen zadovoljiv imunski odgovor IgG na cepivo proti tetanusu.

## Klinična učinkovitost

### Revmatoidni artritid

Učinkovitost in varnost zdravila Olumiant enkrat na dan so ocenjevali v štirih randomiziranih, dvojno slepih, multicentričnih študijah III. faze pri bolnikih z zmernim do hudim aktivnim revmatoidnim artritidom, diagnosticiranim v skladu z merili ACR/EULAR 2010 (glejte Preglednico 3). Za sodelovanje so bili primerni bolniki, starejši od 18 let. V izhodišču je bila za vključitev potrebna prisotnost najmanj 6 bolečih in 6 oteklih sklepov. Vsi bolniki, ki so zaključili te študije, so se lahko vključili v dolgoročno podaljšano študijo za največ 4 leta nadaljevalnega zdravljenja.

Študija RA-BEGIN, opravljena z bolniki, ki predhodno niso bili zdravljeni z metotreksatom, podpira ciljno populacijo bolnikov z nezadostnim odzivom na druga imunomodulirajoča protirevmatična zdravila ali z intoleranco na ta zdravila (poglavje 4.1).

Preglednica 3. Povzetek kliničnega preskušanja

Ime študije (trajanje)	Populacija (Število)	Skupine zdravljenja	Povzetek meril ključnih izidov
RA-BEGIN (52 tednov)	Bolniki, ki še niso bili zdravljeni z metotreksatom (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>• Primarni opazovani dogodek: ACR20 v 24. tednu</li> <li>• Telesna zmogljivost (HAQ-DI)</li> <li>• Radiografsko napredovanje bolezni (mTSS)</li> <li>• Nizka aktivnost bolezni in remisija (SDAI)</li> </ul>
RA-BEAM (52 tednov)	MTX-IR <sup>2</sup> (1305)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Olumiant 4 mg QD</li> <li>• Adalimumab 40 mg s.c. Q2W</li> <li>• Placebo</li> </ul> <p>Vsi bolniki so prejeli osnovno zdravljenje z MTX</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primarni opazovani dogodek: ACR20 v 12. tednu</li> <li>• Telesna zmogljivost (HAQ-DI)</li> <li>• Radiografsko napredovanje bolezni (mTSS)</li> <li>• Nizka aktivnost bolezni in remisija (SDAI)</li> <li>• Jutranja okorelost sklepov</li> </ul>
RA-BUILD (24 tednov)	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>Bolniki, ki so prejeli konvencionalna imunomodulirajoča protirevmatična zdravila<sup>5</sup>, če so bili stabilni na imunomodulirajoča protirevmatična zdravila ob vstopu v študijo</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primarni opazovani dogodek: ACR20 v 12. tednu</li> <li>• Telesna zmogljivost (HAQ-DI)</li> <li>• Nizka aktivnost bolezni in remisija (SDAI)</li> <li>• Radiografsko napredovanje bolezni (mTSS)</li> <li>• Jutranja okorelost sklepov</li> </ul>
RA-BEACON (24 tednov)	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>Bolniki, ki so prejeli konvencionalna imunomodulirajoča protirevmatična zdravila<sup>5</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primarni opazovani dogodek: ACR20 v 12. tednu</li> <li>• Telesna zmogljivost (HAQ-DI)</li> <li>• Nizka aktivnost bolezni in remisija (SDAI)</li> </ul>

Razlaga kratic: QD = enkrat na dan; Q2W = enkrat vsaka 2 tedna; s.c. = subkutano; ACR = Ameriško združenje za revmatologijo (American College of Rheumatology); SDAI = Poenostavljen indeks aktivnosti bolezni (Simplified Disease Activity Index); HAQ-DI = Vprašalnik za oceno zdravstvenega stanja – indeks nezmožnosti (Health Assessment Questionnaire-Disability Index); mTSS = modificirana celotna Sharpova ocena (modified Total Sharp Score)

<sup>1</sup> Bolniki, ki so prejeli manj kot 3 odmerke metotreksata (MTX); predhodno niso bili zdravljeni z drugimi konvencionalnimi ali biološkimi imunomodulirajočimi protirevmatičnimi zdravili.

<sup>2</sup> Bolniki, ki niso imeli zadostnega odziva na MTX (+/- druga konvencionalna imunomodulirajoča protirevmatična zdravila); predhodno niso bili zdravljeni z biološkimi zdravili.

<sup>3</sup> Bolniki, ki niso imeli zadostnega odziva na vsaj eno konvencionalno imunomodulirajoče protirevmatično zdravilo ali pa ga niso prenašali; predhodno niso bili zdravljeni z biološkimi zdravili.

<sup>4</sup> Bolniki, ki niso imeli zadostnega odziva na vsaj eno biološko imunomodulirajoče protirevmatično zdravilo ali pa ga niso prenašali; vključno z najmanj enim zaviralcem TNF.

<sup>5</sup> Najpogostejša sočasna konvencionalna imunomodulirajoča protirevmatična zdravila so vključevala MTX, hidroksiklorokin, leflunomid in sulfasalazin.



### *Klinični odziv*

V vseh študijah so imeli bolniki, zdravljeni z zdravilom Olumiant 4 mg enkrat na dan, v 12. tednu statistično značilno višji odziv ACR20, ACR50 in ACR70 v primerjavi s placebom, MTX ali adalimumabom (glejte Preglednico 4). Čas do nastopa učinkovitosti je bil hiter po vseh merilih, pri čemer so pomembno večje odzive opazili že v 1. tednu. Opazili so nadaljnje trajne stopnje odziva, pri čemer so se odzivi ACR20/50/70 ohranili najmanj 2 leti, vključno z dolgoročno podaljšano študijo.

Zdravljenje z zdravilom Olumiant 4 mg samim ali v kombinaciji s konvencionalnimi imunomodulirajočimi protirevmatičnimi zdravili je v primerjavi s placebom ali monoterapijo z MTX povzročilo pomembna izboljšanja vseh posamičnih komponent ACR, vključno s številom bolečih in oteklih sklepov, globalnimi ocenami z vidika bolnika in zdravnika, HAQ-DI, oceno bolečine in CRP. V študiji RA-BEAM je zdravljenje z zdravilom Olumiant v primerjavi z adalimumabom povzročilo pomembno izboljšanje globalnih ocen z vidika bolnika in zdravnika, HAQ-DI, ocene bolečine in CRP v 12., 24. in 52. tednu.

V preskušanjih, nadzorovanih s placebom, kjer metotreksat ni bil zahtevan, je 501 preskušanelec, ki je bil randomiziran v skupino z baricitinibom 2 mg ali 4 mg, prejemal metotreksat kot osnovno zdravljenje, 303 preskušanci pa so prejemali konvencionalna imunomodulirajoča protirevmatična zdravila, ki niso bila metotreksat (približno polovica z metotreksatom in polovica brez). Najbolj pogosta sočasna imunomodulirajoča protirevmatična zdravila pri teh preskušancih so bila metotreksat (79 % bolnikov), hidroksiklorokin (19 %), leflunomid (11 %), sulfasalazin (9 %). V povezavi z učinkovitostjo in varnostjo v podskupinah, določenih z vrstami sočasnih imunomodulirajočih protirevmatičnih zdravil, uporabljenih v kombinaciji z baricitinibom, niso opazili pomembnih razlik.

### *Remisija in nizka aktivnost bolezn*

V 12. in 24. tednu je v primerjavi s placebom ali MTX statistično značilno večji delež bolnikov, zdravljenih z zdravilom Olumiant 4 mg, dosegel remisijo, kot jo definira SDAI  $\leq 3,3$  in CDAI  $\leq 2,8$  (Preglednica 4).

V vseh 4 študijah je v 12. in 24. tednu statistično značilno večji delež bolnikov, zdravljenih z zdravilom Olumiant 4 mg, v primerjavi s placebom ali MTX, dosegel nizko aktivnost bolezn ali remisijo (DAS28-ESR ali DAS28-hsCRP  $\leq 3,2$  in DAS28-ESR ali DAS28-hsCRP  $< 2,6$ ).

Že v 4. tednu po začetku zdravljenja so v primerjavi s placebom opazili večje stopnje remisije. Vključujoč podatke iz dolgoročne podaljšane študije sta se remisija in nizka aktivnost bolezn ohranili najmanj 2 leti.

Preglednica 4: Odziv, remisija in telesna zmogljivost

Študija	RA-BEGIN Bolniki, ki še niso bili zdravljeni z MTX			RA-BEAM Bolniki, zdravljeni z MTX-IR			RA-BUILD Bolniki, zdravljeni s cDMARD-IR			RA-BEACON Bolniki, zdravljeni 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
Skupina zdravljenj a												
N	210	159	215	488	487	330	228	229	227	176	174	177
<b>ACR20:</b>												
12. teden	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. teden	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. teden	56 %	73 % <sup>***</sup>	73 % <sup>***</sup>		71 % <sup>††</sup>	62 %						
<b>ACR50:</b>												
12. teden	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. teden	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. teden	38 %	57 % <sup>***</sup>	62 % <sup>***</sup>		56 % <sup>†</sup>	47 %						
<b>ACR70:</b>												
12. teden	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. teden	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. teden	25 %	42 % <sup>***</sup>	46 % <sup>***</sup>		37 %	31 %						
<b>DAS28-hsCRP ≤ 3,2:</b>												
12. teden	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. teden	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. teden	38 %	57 % <sup>***</sup>	63 % <sup>***</sup>		56 % <sup>†</sup>	48 %						
<b>DAS28-ESR ≤ 3,2:</b>												
12. teden	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. teden	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. teden	27 %	36 %	45 % <sup>***</sup>		39 %	36 %						
<b>SDAI ≤ 3,3:</b>												
12. teden	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. teden	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. teden	13 %	25 % <sup>**</sup>	30 % <sup>***</sup>		23 %	18 %						
<b>CDAI ≤ 2,8:</b>												
12. teden	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. teden	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. teden	16 %	25 % <sup>*</sup>	28 % <sup>**</sup>		22 %	18 %						
<b>HAQ-DI Najmanjša klinično pomembna razlika (znižanje ocene HAQ-DI za ≥ 0,30):</b>												
12. teden	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. teden	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. teden	53 %	65 % <sup>*</sup>	67 % <sup>**</sup>		61 %	55 %						

Opomba: Delež na zdravljenje odzivnih bolnikov v vsaki časovni točki na podlagi bolnikov, ki so bili v izhodišču randomizirani za zdravljenje (N). Bolniki, pri katerih je bilo zdravljenje prekinjeno ali ki so prejeli rešilno zdravljenje, so bili v nadaljevanju upoštevani kot neodzivni na zdravljenje.

Razlaga kratic: ADA = adalimumab; MTX = metotretsat; OLU = zdravilo Olumiant; PBO = placebo

\* p ≤ 0,05; \*\* p ≤ 0,01; \*\*\* p ≤ 0,001 v primerjavi s placebom (v primerjavi z MTX za študijo RA-BEGIN)

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 v primerjavi z adalimumabom

### Radiografski odziv

Učinek zdravila Olumiant na strukturno prizadetost sklepov so radiografsko ocenili v študijah RA-BEGIN, RA-BEAM in RA-BUILD in ga ovrednotili s pomočjo modificirane celotne Sharpove ocene (mTSS) in njenih komponent, ocene erozij in ocene zožitve sklepne špranje.

Zdravljenje z zdravilom Olumiant 4 mg je povzročilo statistično značilno upočasnitev napredovanja strukturne prizadetosti sklepov (Preglednica 5). Analize erozij in ocen zožitve sklepne špranje so bile skladne s skupnimi ocenami. Delež bolnikov brez radiografskih znakov napredovanja (sprememba mTSS  $\leq 0$ ) je bil bistveno višji pri zdravilu Olumiant 4 mg v primerjavi s placebom v 24. in 52. tednu.

Preglednica 5. Radiografske spremembe

Študija	RA-BEGIN Bolniki, ki še niso bili zdravljeni z MTX			RA-BEAM Bolniki, zdravljeni z MTX-IR			RA-BUILD Bolniki, zdravljeni s cDMARD-IR		
	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
Skupina zdravljenj a									
<b>Modificirana celotna Sharpova ocena, povprečna sprememba od izhodišča:</b>									
24. teden	0,61	0,39	0,29*	0,90	0,41***	0,33***	0,70	0,33*	0,15**
52. teden	1,02	0,80	0,40**	1,80	0,71***	0,60***			
<b>Ocena erozije, povprečna sprememba od izhodišča:</b>									
24. teden	0,47	0,33	0,26*	0,61	0,29***	0,24***	0,47	0,30	0,11**
52. teden	0,81	0,55	0,34**	1,23	0,51***	0,42***			
<b>Ocena zožitve sklepne špranje, povprečna sprememba od izhodišča:</b>									
24. teden	0,14	0,06	0,03	0,29	0,12**	0,10**	0,23	0,03*	0,04*
52. teden	0,21	0,25	0,06	0,58	0,21***	0,19**			
<b>Delež bolnikov brez radiografskih znakov napredovanja<sup>b</sup>:</b>									
24. teden	68 %	76 %	81 %**	70 %	81 %***	83 %***	74 %	72 %	80 %
52. teden	66 %	69 %	80 %**	70 %	79 %**	81 %**			

Razlaga kratic: ADA = adalimumab; MTX = metotreksat; OLU = Olumiant; PBO = placebo

<sup>a</sup> Podatki za placebo so bili v 52. tednu izpeljani s pomočjo linearne ekstrapolacije.

<sup>b</sup> Odsotnost napredovanja je bila definirana kot sprememba mTSS  $\leq 0$ .

\*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ ; \*\*\*  $p \leq 0,001$  v primerjavi s placebom (v primerjavi z MTX za študijo RA-BEGIN)

### Odzivi, povezani s telesno zmogljivostjo in izidi, povezani z zdravjem

Zdravljenje z zdravilom Olumiant 4 mg samim ali v kombinaciji s konvencionalnimi imunomodilirajočimi protirevmatičnimi zdravili je povzročilo bistveno izboljšanje telesne zmogljivosti v primerjavi z vsemi primerjalnimi zdravili (placebo, MTX, adalimumab), kot so ocenili s pomočjo vprašalnika HAQ-DI, v 12., 24. in 52. tednu. Delež bolnikov, ki so dosegli klinično pomembno izboljšanje (HAQ-DI  $\geq 0,30$ ) je bil prav tako višji v primerjavi zdravila Olumiant s placebom ali MTX v 12. tednu (Preglednica 4). Izboljšanja so opazili že v 1. tednu in so se v študijah RA-BEGIN in RA-BEAM ohranila do 52. tedna.

Zdravljenje z zdravilom Olumiant 4 mg samim ali v kombinaciji s konvencionalnimi imunomodilirajočimi protirevmatičnimi zdravili je povzročilo bistveno izboljšanje nadzora bolečine v primerjavi z vsemi primerjalnimi zdravili (placebo, MTX, adalimumab), kot so ocenili s pomočjo vizualne analogne lestvice 0-100 v 12. tednu. Statistično značilno zmanjšanje bolečine so opazili že v 1. tednu in se je v študijah RA-BEGIN in RA-BEAM ohranilo do 52. tedna.

V študijah RA-BEAM in RA-BUILD je zdravljenje z zdravilom Olumiant 4 mg povzročilo pomembno izboljšanje v povprečnem trajanju in jakosti jutranje okorelosti sklepov v primerjavi s placebom ali adalimumabom, kot so ocenili s pomočjo vsakodnevnih elektronskih dnevnikov, ki so jih bolniki uporabljali 12 tednov.

V vseh študijah so bolniki, zdravljeni z zdravilom Olumiant, poročali o izboljšanju kakovosti življenja z vidika bolnika, kot so jo ovrednotili s telesno komponento ocene SF-36 (Short Form (36) Health Survey), in o zmanjšanju utrujenosti, kot so jo izmerili na lestvici funkcionalne ocene zdravljenja kronične bolezni - utrujenost FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue).

#### *Zdravilo Olumiant 4 mg v primerjavi z zdravilom Olumiant 2 mg*

Razlike v učinkovitosti med odmerkoma 4 mg in 2 mg so bile najbolj očitne v populaciji bDMARD-IR (študija RA-BEACON), v kateri so opazili statistično značilna izboljšanja komponent ACR: število oteklih sklepov, število bolečih sklepov in stopnje sedimentacije eritrocitov pri zdravljenju z zdravilom Olumiant 4 mg v primerjavi s placebom v 24. tednu, ne pa tudi pri zdravljenju z zdravilom Olumiant 2 mg v primerjavi s placebom. Poleg tega je bil v obeh študijah, v RA-BEACON in RA-BUILD, nastop učinkovitosti hitrejši, obseg učinka pa na splošno večji v skupinah z odmerkom 4 mg v primerjavi z odmerkom 2 mg.

V dolgoročni podaljšani študiji so bili bolniki iz študij RA-BEAM, RA-BUILD in RA-BEACON, ki so dosegli trajno nizko aktivnost bolezni ali remisijo ( $CDAI \leq 10$ ) po najmanj 15 mesecih zdravljenja z zdravilom Olumiant 4 mg, danim enkrat na dan, znova randomizirani v razmerju 1 : 1 na dvojno slep način in so nadaljevali z jemanjem odmerka 4 mg enkrat na dan ali pa so jemali zmanjšan odmerek 2 mg enkrat na dan. Pri večini bolnikov se je na podlagi ocene CDAI ohranila nizka aktivnost bolezni ali remisija:

- V 12. tednu: 234/251 (93 %) bolnikov, ki so nadaljevali z jemanjem odmerka 4 mg, v primerjavi s 207/251 (82 %) bolnikov, ki so jemali zmanjšan odmerek 2 mg ( $p \leq 0,001$ ).
- V 24. tednu: 163/191 (85 %) bolnikov, ki so nadaljevali z jemanjem odmerka 4 mg, v primerjavi s 144/189 (76 %) bolnikov, ki so jemali zmanjšan odmerek 2 mg ( $p \leq 0,05$ ).
- V 48. tednu: 57/73 (78 %) bolnikov, ki so nadaljevali z jemanjem odmerka 4 mg, v primerjavi z 51/86 (59 %) bolnikov, ki so jemali zmanjšan odmerek 2 mg ( $p \leq 0,05$ ).

Večina bolnikov, ki je po zmanjšanju odmerka izgubila status nizke aktivnosti bolezni ali remisije, je znova dosegla nadzor nas boleznijo, ko so njihov odmerek spet dvignili na 4 mg.

#### Atopijski dermatitis

Učinkovitost in varnost baricitiniba v monoterapiji ali v kombinaciji s topikalnimi kortikosteroidi (TKS) so ocenjevali v treh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih 16-tedenskih študijah III. faze (BREEZE-AD1, -AD2 in -AD7). Študije so vključevale 1.568 bolnikov z zmernim do hudim atopijskim dermatitisom, opredeljenim s splošno oceno raziskovalca (IGA, Investigator's Global Assessment)  $\geq 3$ , oceno indeksa površine in resnosti ekcema (EASI, Eczema Area and Severity Index)  $\geq 16$  in prizadetostjo telesne površine (BSA, body surface area)  $\geq 10$  %. Za sodelovanje so bili primerni bolniki, starejši od 18 let, ki so se predhodno nezadostno odzvali na topikalna zdravila ali jih niso prenašali. Bolniki so smeli prejeti rešilno zdravilo (vključno s topikalnim ali sistemskim zdravljenjem) in so bili takrat šteti kot neodzivni bolniki. Ob izhodišču študije BREEZE-AD7 so se vsi bolniki sočasno zdravili s topikalnimi kortikosteroidi in bolniki so smeli uporabljati topikalne zaviralce kalcinevrina. Vsi bolniki, ki so končali te študije, so bili primerni za vključitev v dolgoročno podaljšano študijo (BREEZE AD-3), v kateri se je zdravljenje nadaljevalo še do 2 leti.

Randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija III. faze BREEZE-AD4 je v obdobju 52 tednov ocenjevala učinkovitost baricitiniba v kombinaciji s topikalnimi kortikosteroidi pri

463 bolnikov z zmernim do hudim AD, pri katerih je bilo zdravljenje s peroralnim ciklosporinom neuspešno, ga niso prenašali ali je bilo kontraindicirano.

#### *Izhodiščne značilnosti*

V s placebom nadzorovanih študijah III. faze (BREEZE-AD1, -AD2, -AD7 in -AD4) je bilo po vseh skupinah zdravljenja 37 % žensk, 64 % belcev, 31 % Azijcev in 0,6 % temnopoltih, povprečna starost pa je bila 35,6 leta. V teh študijah je imelo od 42 % do 51 % bolnikov izhodiščni rezultat IGA 4 (hud atopijski dermatitis) in od 54 % do 79 % bolnikov je predhodno prejelo sistemsko zdravljenje za atopijski dermatitis. Povprečni izhodiščni rezultat EASI je bil od 29,6 do 33,5, izhodiščno tedensko povprečje rezultata srbenja po numerični ocenjevalni lestvici srbenja (NRS, Numerical Rating Scale) je bilo od 6,5 do 7,1, povprečni izhodiščni rezultat dermatološkega indeksa kakovosti življenja (DLQI, Dermatology Life Quality Index) je bil od 13,6 do 14,9 in povprečni izhodiščni skupni rezultat tesnobe in depresije po lestvici HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) od 10,9 do 12,1.

#### *Klinični odziv*

##### 16-tedenski študiji monoterapije (BREEZE-AD1 in BREEZE-AD2) in študija kombinacije s TKS (BREEZE-AD7)

Pomembno večji delež bolnikov, randomiziranih na baricitinib 4 mg, je v 16. tednu dosegel odziv IGA 0 ali 1 (primarni izid), EASI75 ali izboljšanje za  $\geq 4$  točke na lestvici srbenja NRS v primerjavi s placebom (preglednica 6). Slika 1 prikazuje povprečno odstotno spremembo od izhodišča v rezultatu EASI do 16. tedna.

Pomembno večji delež bolnikov, randomiziranih na baricitinib 4 mg, je dosegel izboljšanje za  $\geq 4$  točke na lestvici srbenja NRS v primerjavi s placebom (v 1. tednu zdravljenja v študijah BREEZE-AD1 in AD2 ter v 2. tednu v študiji BREEZE-AD7;  $p < 0,002$ ).

Učinki zdravljenja v podskupinah (telesna masa, starost, spol, rasa, resnost bolezni in predhodno zdravljenje, vključno z imunosupresivi) so bili skladni z rezultati v celokupni študijski populaciji.

Preglednica 6. Učinkovitost baricitiniba v 16. tednu (FAS<sup>a</sup>)

Študija	Monoterapija						Kombinacija s TKS		
	BREEZE- AD1			BREEZE-AD2			BREEZE- AD7		
Skupina zdravljenja	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO + TKS	BARI 2 mg + TKS	BARI 4 mg + TKS
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
IGA 0 ali 1, % odzivnih bolnikov <sup>b,c</sup>	4,8	11,4**	16,8**	4,5	10,6**	13,8**	14,7	23,9	30,6**
EASI-75, % odzivnih bolnikov <sup>c</sup>	8,8	18,7**	24,8**	6,1	17,9**	21,1**	22,9	43,1*	47,7**
Lestvica srbenja NRS (izboljšanje za $\geq 4$ točke), % odzivnih bolnikov <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

\* statistično pomembno v primerjavi s placebom brez prilagajanja za večkratnost primerjav; \*\* statistično pomembno v primerjavi s placebom s prilagajanjem za večkratnost primerjav.

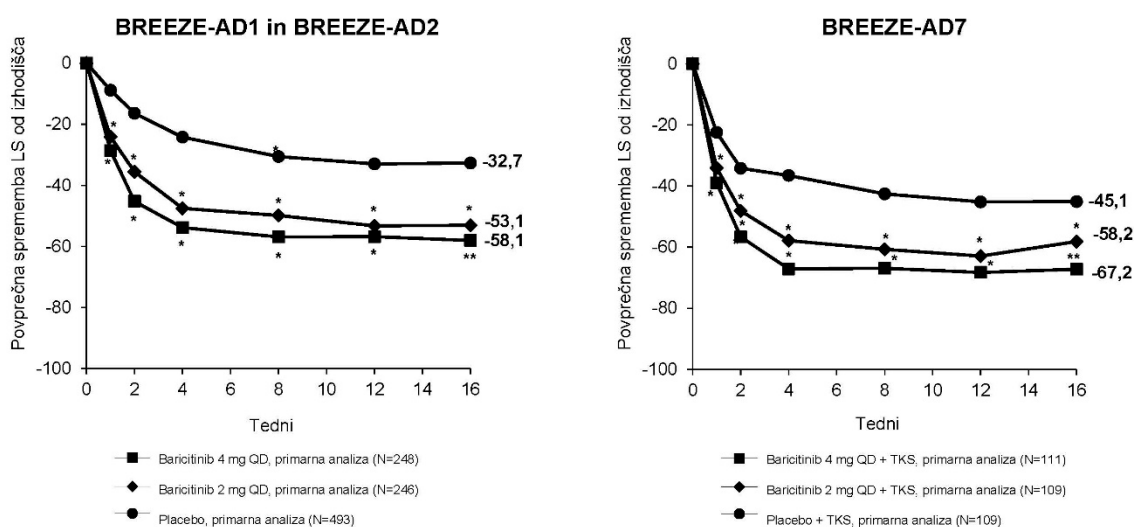
<sup>a</sup> Celoten nabor za analizo (FAS, full analysis set) vključuje vse randomizirane bolnike.

<sup>b</sup> Odzivni bolnik je bil opredeljen kot bolnik z rezultatom IGA 0 ali 1 (»čisto« ali »skoraj čisto«) z znižanjem za  $\geq 2$  točki na lestvici IGA od 0 do 4.

<sup>c</sup> Nadomeščanje manjkajočih vrednosti z neodzivnostjo: bolniki, ki so prejeli rešilno zdravljenje, ali z manjkajočimi podatki so bili šteti kot neodzivni bolniki.

<sup>d</sup> Rezultati, prikazani za podskupino bolnikov, primernih za oceno (bolniki z izhodiščnim rezultatom srbenja na lestvici NRS  $\geq 4$ ).

Slika 1. Povprečna odstotna sprememba od izhodišča v rezultatu EASI (FAS)<sup>a</sup>



LS = najmanjši kvadrati; \* statistično pomembno v primerjavi s placebom brez prilagajanja za večkratnost primerjav; \*\* statistično pomembno v primerjavi s placebom s prilagajanjem za večkratnost primerjav.

<sup>a</sup> Celoten nabor za analizo (FAS) vključuje vse randomizirane bolnike. Podatki, zbrani po dajanju rešilnega zdravila ali po trajni ukinitvi študijskega zdravila, so bili šteti kot manjkajoči. Povprečne vrednosti najmanjših kvadratov izhajajo iz analiz mešanega modela s ponavljajočimi se meritvami (MMRM, Mixed Model with Repeated Measures).

### Vzdrževanje odziva

Za oceno vzdrževanja odziva je bilo 1.373 preskušancev, ki se je 16 tednov zdravilo z baricitinibom v študijah BREEZE-AD1 (N = 541), BREEZE-AD2 (N = 540) in BREEZE-AD7 (N = 292), primernih za vključitev v dolgoročno podaljšano študijo BREEZE-AD3. Podatki so na voljo do 68 tednov kumulativnega zdravljenja za bolnike iz študij BREEZE-AD1 in BREEZE-AD2 ter do 32 tednov kumulativnega zdravljenja za bolnike iz študije BREEZE-AD7. Pri bolnikih z vsaj delnim odzivom (IGA 0, 1 ali 2) po uvedbi baricitiniba so opazili nadaljnji odziv.

### *Kakovost življenja/izidi bo navedbah bolnikov pri atopijskem dermatitisu*

Tako v študijah monoterapije (BREEZE-AD1 in BREEZE-AD2) ter v študiji kombinacije s TKS (BREEZE-AD7) je baricitinib 4 mg po 16 tednih v primerjavi s placebom pomembno izboljšal izide po navedbah bolnikov, vključno s srbenjem po NRS, spanjem (izmerjeno z lestvicami ADSS), bolečino na koži (na lestvici NRS kožne bolečine), kakovostjo življenja (DLQI) ter simptomi tesnobe in depresije po lestvici HADS, nekorigirano za večkratnost primerjav (glejte preglednico 7).

Preglednica 7. Rezultati kakovosti življenja/izidov po navedbah bolnikov pri baricitinibu v monoterapiji in baricitinibu v kombinaciji s TKS po 16 tednih (FAS) <sup>a</sup>

Študija	Monoterapija						Kombinacija s TKS		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Skupina zdravljenja	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO + TKS	BARI 2 mg + TKS	BARI 4 mg + TKS
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
Sprememba postavke 2 po ADSS, povprečje (SE) <sup>c,d</sup>	12,8	11,4	32,7*	8,0	19,6	24,4*	30,6	61,5*	66,7*
Sprememba bolečina ne koži na lestvici NRS, povprečje (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)
Sprememba DLQI, povprečje (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)
Sprememba HADS, povprečje (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

\* statistično pomembno v primerjavi s placebom brez prilagajanja za večkratnost primerjav; \*\* statistično pomembno v primerjavi s placebom s prilagajanjem za večkratnost primerjav.

<sup>a</sup> Celoten nabor za analizo (FAS) vključuje vse randomizirane bolnike.

<sup>b</sup> Prikazani rezultati so povprečna sprememba LS od izhodišča (SE). Podatki, zbrani po dajanju rešilnega zdravila ali po trajni ukinitvi študijskega zdravila, so bili šteti kot manjkajoči. Povprečne vrednosti LS izhajajo iz analiz mešanega modela s ponavljajočimi se meritvami (MMRM).

<sup>c</sup> Postavka 2 po ADSS: povprečno število nočnih zbujanj zaradi srbenja.

<sup>d</sup> Nadomeščanje manjkajočih podatkov z neodzivnostjo: bolniki, ki so prejeli rešilno zdravljenje, ali z manjkajočimi podatki so bili šteti kot neodzivni. Rezultati so prikazani za podskupino bolnikov, primernih za oceno (bolniki s postavko 2 po ADSS  $\geq 2$  ob izhodišču).

*Klinični odziv pri bolnikih, ki so imeli izkušnje z zdravljenjem s ciklosporinom ali je pri njih kontraindicirano (študija BREEZE-AD4)*

Skupaj je bilo vključenih 463 bolnikov, pri katerih je bil peroralni ciklosporin neuspešen (n = 173), ga niso prenašali (n = 75) ali je bil pri njih kontraindiciran (n = 126). Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov, ki so po 16 tednih dosegli EASI-75. Primarni in nekateri od najpomembnejših sekundarnih opazovanih dogodkov po 16 tednih so povzeti v preglednici 8.

Preglednica 8: Učinkovitost baricitiniba v kombinaciji s TKS<sup>a</sup> po 16 tednih v študiji BREEZE-AD4 (FAS)<sup>b</sup>

Študija	BREEZE- AD4		
	PBO <sup>a</sup>	BARI 2 mg <sup>a</sup>	BARI 4 mg <sup>a</sup>
Skupina zdravljenja			
N	93	185	92
EASI-75, % odzivnih bolnikov <sup>c</sup>	17,2	27,6	31,5**
IGA 0 ali 1, % odzivnih bolnikov <sup>c, e</sup>	9,7	15,1	21,7*
Lestvica srbenja NRS (izboljšanje za $\geq 4$ točke) % odzivnih bolnikov <sup>c, f</sup>	8,2	22,9*	38,2**
Sprememba povprečja DLQI (SE) <sup>d</sup>	-4,95 (0,752)	-6,57 (0,494)	-7,95* (0,705)

BARI = baricitinib; PBO = placebo

\* statistično pomembno v primerjavi s placebom brez prilagajanja za večkratnost primerjav; \*\* statistično pomembno v primerjavi s placebom s prilagajanjem za večkratnost primerjav.

<sup>a</sup> Vsi bolniki so prejeli sočasno zdravljenje s topikalnimi kortikosteroidi in so smeli uporabljati topikalne zaviralce kalcinevrina.

<sup>b</sup> Celoten nabor za analizo (FAS) vključuje vse randomizirane bolnike.

<sup>c</sup> Nadomeščanje manjkajočih podatkov z neodzivnostjo: bolniki, ki so prejeli rešilno zdravljenje, ali z manjkajočimi podatki so bili šteti kot neodzivni.

<sup>d</sup> Podatki, zbrani po dajanju rešilnega zdravila ali po trajni ukinitvi študijskega zdravila, so bili šteti kot manjkajoči. Povprečne vrednosti najmanjših kvadratov izhajajo iz analiz mešanega modela s ponavljajočimi se meritvami (MMRM).

<sup>e</sup> Odzivni bolnik je bil opredeljen kot bolnik z rezultatom IGA 0 ali 1 (»čisto« ali »skoraj čisto«) z znižanjem za  $\geq 2$  točki na lestvici IGA od 0 do 4.

<sup>f</sup> Rezultati, prikazani za podskupino bolnikov, primernih za oceno (bolniki z rezultatom srbenja po lestvici NRS  $\geq 4$  ob izhodišču).

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Olumiant za eno ali več podskupin pediatrične populacije, za zdravljenje kroničnega idiopatskega artritisa in atopijskega dermatitisa (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Po peroralnem dajanju baricitiniba so opazili z odmerkom sorazmerno povečanje sistemske izpostavljenosti v razponu terapevtskih odmerkov. Farmakokinetika baricitiniba je glede na čas linearna.

### Absorpcija

Po peroralnem dajanju se baricitinib hitro absorbira z medianim časom  $t_{max}$  približno 1 ure (razpon 0,5–3,0 ure) in z absolutno biološko razpoložljivostjo približno 79 % (CV = 3,94 %). Vnos hrane je povzročil zmanjšano izpostavljenost za do 14 %, zmanjšanje vrednosti  $C_{max}$  za do 18 % in zakasnen  $t_{max}$  za 0,5 ur. Dajanja zdravila ob obrokih niso povežali s klinično pomembnim učinkom na izpostavljenost.



## Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve po dajanju z intravensko infuzijo je znašal 76 l, kar kaže na porazdelitev baricitiniba v tkiva. Baricitinib se v približno 50 % veže na beljakovine v plazmi.

## Biotransformacija

Baricitinib se presnavlja zlasti s CYP3A4, pri čemer ugotovili, da biotransformacija poteka pri manj kot 10 % odmerka. V plazmi ni bilo mogoče količinsko določiti nobenega presnovka. V študiji klinične farmakologije se je baricitinib izločal v glavnem kot nespremenjena učinkovina v urinu (69 %) in blatu (15 %), prepoznali so le 4 manjše oksidativne presnovke (3 v urinu; 1 v blatu) kar skupno predstavlja približno 5 % in 1 % odmerka. *In vitro* je baricitinib substrat za CYP3A4, OAT3, Pgp, BCRP in MATE2-K ter je morda klinično pomemben zaviralec prenašalca OCT1 (glejte poglavje 4.5). Baricitinib ni zaviralec prenašalcev OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 in MATE2-K v klinično pomembnih koncentracijah.

## Izločanje

Izločanje prek ledvic je primarni mehanizem očistka baricitiniba z glomerularno filtracijo in aktivnim izločanjem prek OAT3, Pgp, BCRP in MATE2-K. V študiji klinične farmakologije se je približno 75 % danega odmerka izločilo z urinom, približno 20 % odmerka pa se je izločilo z blatom.

Povprečni navidezni očistek (CL/F) in razpolovni čas pri bolnikih z revmatoidnim artritisom sta znašala 9,42 l/uro (CV = 34,3 %) in 12,5 ure (CV = 27,4 %). Vrednosti  $C_{max}$  in AUC v stanju dinamičnega ravnovesja sta pri bolnikih z revmatoidnim artritisom 1,4- in 2,0-krat višji kot pri zdravih preskušancih.

Povprečni navidezni očistek (CL/F) in razpolovni čas pri bolnikih z atopijskim dermatitisom sta znašala 11,2 l/uro (CV = 33,0 %) in 12,9 ure (CV = 36,0 %). Vrednosti  $C_{max}$  in AUC v stanju dinamičnega ravnovesja sta pri bolnikih z atopijskim dermatitisom 0,8-krat višji kot pri bolnikih z revmatoidnim artritisom.

## Okvara ledvic

Dokazali so, da delovanje ledvic pomembno vpliva na izpostavljenost baricitinibu. Povprečna razmerja AUC med bolniki z blago in zmerno okvaro ledvic ter bolniki z normalnim delovanjem ledvic so 1,41 (90-odstotni IZ: 1,15-1,74) in 2,22 (90-odstotni IZ: 1,81-2,73). Povprečna razmerja vrednosti  $C_{max}$  med bolniki z blago in zmerno okvaro ledvic ter bolniki z normalnim delovanjem ledvic so 1,16 (90-odstotni IZ: 0,92-1,45) in 1,46 (90-odstotni IZ: 1,17-1,83). Glejte poglavje 4.2 za priporočila o odmerjanju.

## Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter niso opazili klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko baricitiniba. Uporabe baricitiniba pri bolnikih s hudo jetrno okvaro niso proučevali.

## Starejši

Starost  $\geq 65$  let ali  $\geq 75$  let nima učinka na izpostavljenost baricitinibu ( $C_{max}$  in AUC).

## Pediatrična populacija

Varnosti, učinkovitosti in farmakokinetike baricitiniba v pediatrični populaciji še niso dokazali (glejte poglavje 4.2).

## Drugi intrinzični dejavniki

Telesna masa, spol, rasa in etnično poreklo niso imeli klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko baricitiniba. Povprečni učinki intrinzičnih dejavnikov na parametre farmakokinetike (AUC in  $C_{max}$ ) so bili na splošno v okviru variabilnosti farmakokinetike baricitiniba pri posameznem preiskovancu. Zato na podlagi teh bolnikovih dejavnikov prilagajanje odmerka ni potrebno.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri miših, podganah in psih so opazili znižanje števila limfocitov, eozinofilcev in bazofilcev ter izginjanje limfatičnih centrov v organih/tkivih imunskega sistema. Pri psih so pri približno sedemkratniku izpostavljenosti pri človeku opazili oportunistične okužbe, povezane z demodikozo (garjami). Pri miših, podganah in psih so pri približno 6- do 36-kratniku izpostavljenosti pri človeku opazili znižanja parametrov rdečih krvničk. Pri nekaterih psih so opazili degeneracijo rastne plošče prsnice, z manjšo pojavnostjo tudi pri kontrolnih živalih, vendar pa s povezavo med odmerkom in učinkom na jakost. Trenutno ni znano, ali je to klinično pomembno.

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah in kuncih so ugotovili, da baricitinib zmanjša rast/telesno maso zarodka in povzroča deformacije okostja (pri izpostavljenostih, ki so približno 10- in 39-kratniki izpostavljenosti pri človeku). Pri izpostavljenostih, ki na podlagi AUC ustrezajo 2-kratni izpostavljenosti pri človeku, niso opazili neželenih učinkov na zarodek.

V kombinirani študiji plodnosti podganjih samcev/samic je baricitinib znižal skupno uspešnost parjenja (zmanjšana plodnost in manjše število spočetij). Pri podganjih samicah so opazili zmanjšano število rumenih telesc in mest implantacije, večjo izgubo pred implantacijo in/ali neželene učinke na preživetje zarodkov v maternici. Ker učinkov na spermatogenezo (kot so ocenili s histopatološkimi postopki) ali opazovanih dogodkov v zvezi s semenčicami/spermo podganjih samcev ni bilo, je bila nižja skupna uspešnost parjenja najverjetneje posledica teh učinkov na samice.

Baricitinib so zaznali v mleku podgan v obdobju laktacije. V študijah prenatalnega in postnatalnega razvoja podgan so opazili manjše telesne mase in nižje postnatalno preživetje mladičev pri izpostavljenostih, ki ustrezajo 4- in 21-kratniku izpostavljenosti za človeka.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

- mikrokristalna celuloza
- premreženi natrijev karmelozat
- magnezijev stearat
- manitol

## Filmska obloga

- rdeči železov oksid (E172)
- (sojin) lecitin (E322)
- makrogol
- polivinilalkohol
- smukec
- titanov dioksid (E171)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omoti iz polovinilklorida/polietilena/poliklorotrifluoroetilena in aluminija v škatlah s po 14, 28, 35, 56, 84 ali 98 filmsko obloženih tablet.

Perforirani pretisni omoti s posameznimi odmerki iz polovinilklorida/aluminija/orientiranega poliamida in aluminija v škatlah s po 28 x 1 ali 84 x 1 filmsko obloženo tableto.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### Olumiant 2 mg filmsko obložene tablete

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 filmsko obložene tablete

EU/1/16/1170/009

EU/1/16/1170/010

EU/1/16/1170/011

EU/1/16/1170/012

EU/1/16/1170/013

EU/1/16/1170/014

EU/1/16/1170/015

EU/1/16/1170/016

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z  
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 13. februar 2017

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Olumiant na trg v vsaki državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Glavni cilji programa so opozoriti zdravnike, ki predpisujejo zdravilo na tveganja, povezana z uporabo zdravila, ter poudariti posebne ukrepe za zmanjševanje tveganj, ki jih je treba izvesti pred zdravljenjem z zdravilom Olumiant in med njim.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da v vsaki državi članici, v kateri se zdravilo Olumiant trži, vsi zdravstveni delavci, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali zdravilo Olumiant, prejmejo izobraževalno gradivo za zdravnike, ki mora vsebovati:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila
- Navodilo za uporabo, vključno z opozorilno kartico za bolnika
- vodnik za zdravstvene delavce za podporo pri svetovanju bolniku
- dodatne opozorilne kartice za bolnika

**Vodnik za zdravstvene delavce** mora vsebovati naslednje ključne elemente:

- zdravilo Olumiant povečuje možno tveganje za okužbe. Bolnikom je treba svetovati, naj takoj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na okužbo.
- uporabo zdravila Olumiant je treba prekiniti v primeru herpesa zostra ali katere koli druge okužbe, ki se ne odziva na standardno zdravljenje, dokler dogodek ne mine. Bolnikov se neposredno pred zdravljenjem z zdravilom Olumiant ali med njim ne sme cepiti z uporabo živih oslabljenih cepiv.
- zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, morajo pri bolnikih opraviti presejalni pregled za virusni hepatitis, preden uvedejo zdravljenje z zdravilom Olumiant. Prav tako je treba izključiti aktivno tuberkulozo.
- uporaba zdravila Olumiant je povezana s hiperlipidemijo; zdravniki, ki predpisujejo zdravilo, morajo spremljati bolnikove parametre lipidov in zdraviti hiperlipidemijo, če jo zaznajo.
- pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Olumiant, so poročali o pojavu globoke venske tromboze (GVT) in pljučne embolije (PE). Zdravilo Olumiant je treba uporabljati previdno pri bolnikih z dejavniki tveganja za GVT/PE. Bolnikom je treba naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki ali simptomi GVT/PE.
- zdravilo Olumiant je med nosečnostjo kontraindicirano, saj so predklinični podatki pokazali zmanjšano rast plodu in malformacije. Zdravniki morajo ženskam v rodni dobi svetovati, naj med zdravljenjem in še teden dni po zaključku zdravljenja uporabljajo kontracepcijo. Če razmišljajo o načrtovani nosečnosti, je treba zdravljenje z zdravilom Olumiant prekiniti.
- namen in uporaba opozorilne kartice za bolnika.

**Opozorilna kartica za bolnika** mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- zdravljenje z zdravilom Olumiant lahko poveča tveganje za okužbe in za reaktivacijo virusa.
- znake ali simptome okužb, vključno s splošnimi simptomi in še posebej znake in simptome tuberkuloze in herpesa zostra; ter opozorilo za bolnike, naj takoj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na okužbo.
- zdravila Olumiant se med nosečnostjo ne sme jemati. Ženske morajo obvestiti zdravnika, če zanosijo (ali če želijo zanositi).
- pri bolniku bo morda treba preverjati raven holesterola med zdravljenjem.
- zdravilo Olumiant lahko povzroči krvni strdek v nogi, ki lahko potuje do pljuč; navedba opisa znakov in simptomov, skupaj z opozorilom za bolnike, naj poiščejo nujno zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na pojav krvnega strdka.
- kontaktne podatke zdravnika, ki je predpisal zdravilo.
- bolnik mora imeti opozorilno kartico za bolnika vedno pri sebi in jo pokazati vsem zdravstvenim delavcem, ki so vključeni v njegovo zdravljenje.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**



## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLE ZA 2 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE**

**1. IME ZDRAVILA**

Olumiant 2 mg filmsko obložene tablete  
baricitinib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 2 mg baricitiniba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 filmsko obloženih tablet  
28 filmsko obloženih tablet  
35 filmsko obloženih tablet  
56 filmsko obloženih tablet  
84 filmsko obloženih tablet  
98 filmsko obloženih tablet  
28 x 1 filmsko obložena tableta  
84 x 1 filmsko obložena tableta

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Vključena bo koda QR+ [www.olumiant.eu](http://www.olumiant.eu)

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/16/1170/001	(14 filmsko obloženih tablet)
EU/1/16/1170/002	(28 filmsko obloženih tablet)
EU/1/16/1170/003	(28 x 1 filmsko obložena tableta)
EU/1/16/1170/004	(35 filmsko obloženih tablet)
EU/1/16/1170/005	(56 filmsko obloženih tablet)
EU/1/16/1170/006	(84 filmsko obloženih tablet)
EU/1/16/1170/007	(84 x 1 filmsko obložena tableta)
EU/1/16/1170/008	(98 filmsko obloženih tablet)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Olumiant 2 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**NEPERFORIRANI KOLEDARSKI PRETISNI OMOTI ZA 2 MG FILMSKO OBLOŽENE  
TABLETE**

**1. IME ZDRAVILA**

Olumiant 2 mg tablete  
baricitinib

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Lilly

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

Pon.  
Tor.  
Sre.  
Čet.  
Pet.  
Sob.  
Ned.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**PERFORIRANI ENOODMERNI PRETISNI OMOTI ZA 2 MG FILMSKO OBLOŽENE  
TABLETE**

**1. IME ZDRAVILA**

Olumiant 2 mg tablete  
baricitinib

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Lilly

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLE ZA 4 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE**

**1. IME ZDRAVILA**

Olumiant 4 mg filmsko obložene tablete  
baricitinib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 4 mg baricitiniba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 filmsko obloženih tablet  
28 filmsko obloženih tablet  
35 filmsko obloženih tablet  
56 filmsko obloženih tablet  
84 filmsko obloženih tablet  
98 filmsko obloženih tablet  
28 x 1 filmsko obložena tableta  
84 x 1 filmsko obložena tableta

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Vključena bo koda QR+ [www.olumiant.eu](http://www.olumiant.eu)

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/16/1170/009	(14 filmsko obloženih tablet)
EU/1/16/1170/010	(28 filmsko obloženih tablet)
EU/1/16/1170/011	(28 x 1 filmsko obložena tableta)
EU/1/16/1170/012	(35 filmsko obloženih tablet)
EU/1/16/1170/013	(56 filmsko obloženih tablet)
EU/1/16/1170/014	(84 filmsko obloženih tablet)
EU/1/16/1170/015	(84 x 1 filmsko obložena tableta)
EU/1/16/1170/016	(98 filmsko obloženih tablet)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Olumiant 4 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC



SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**NEPERFORIRANI KOLEDARSKI PRETISNI OMOTI ZA 4 MG FILMSKO OBLOŽENE  
TABLETE**

**1. IME ZDRAVILA**

Olumiant 4 mg tablete  
baricitinib

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Lilly

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

Pon.  
Tor.  
Sre.  
Čet.  
Pet.  
Sob.  
Ned.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**PERFORIRANI ENOODMERNI PRETISNI OMOTI ZA 4 MG FILMSKO OBLOŽENE  
TABLETE**

**1. IME ZDRAVILA**

Olumiant 4 mg tablete  
baricitinib

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Lilly

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

**Navodilo za uporabo**  
**Olumiant 2 mg filmsko obložene tablete**  
**Olumiant 4 mg filmsko obložene tablete**  
baricitinib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

**Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Olumiant in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Olumiant
3. Kako jemati zdravilo Olumiant
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Olumiant
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

**1. Kaj je zdravilo Olumiant in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Olumiant vsebuje učinkovino baricitinib. Spada v skupino zdravil, imenovanih zaviralci Janus kinaze, ki pomagajo zmanjšati vnetje.

**Revmatoidni artritis**

Zdravilo Olumiant se uporablja za zdravljenje odraslih z zmernim do hudim revmatoidnim artritisom, vnetno boleznijo sklepov, če predhodno zdravljenje ni bilo dovolj učinkovito ali če ga bolnik ni prenašal. Zdravilo Olumiant lahko uporabljamo samo ali pa skupaj z nekaterimi drugimi zdravili, kot je npr. metotreksat.

Zdravilo Olumiant deluje tako, da zmanjšuje dejavnost encima v telesu, imenovanega »Janus kinaza«, ki sodeluje pri vnetju. Z zmanjšanjem delovanja tega encima zdravilo Olumiant pomaga zmanjšati bolečino, okorelost in otekanje vaših sklepov ter utrujenost in pomaga upočasniti pojav poškodb na kosteh in hrustancu v sklepih. Ti učinki vam lahko pomagajo opravljati vaše običajne vsakodnevne dejavnosti in na ta način izboljšati z zdravjem povezano kakovost življenja bolnikov z revmatoidnim artritisom.

**Atopijski dermatitis**

Zdravilo Olumiant se uporablja za zdravljenje zmerne do hudega atopijskega dermatisa, ki je znan tudi kot atopijski ekcem. Zdravilo Olumiant se lahko uporablja skupaj z zdravili proti ekcemu, ki jih nanesete na kožo, ali pa samostojno.

Zdravilo Olumiant deluje tako, da zmanjšuje dejavnost encima v telesu, imenovanega »Janus kinaza«, ki sodeluje pri vnetju. Z zmanjšanjem delovanja tega encima zdravilo Olumiant pomaga izboljšati stanje vaše kože in zmanjšati srbenje. Poleg tega lahko izboljša motnje spanja (ki so posledica srbenja) in splošno kakovost življenja. Dokazali so tudi, da zdravilo Olumiant izboljša simptome kožne bolečine, tesnobe in depresije, povezane z atopijskim dermatitisom.

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Olumiant

### Ne jemljite zdravila Olumiant:

- če ste alergični na baricitinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Olumiant ali med zdravljenjem z njim se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- imate okužbo ali če ste nagnjeni k okužbam. Obvestite svojega zdravnika, če se pri vas pojavijo simptomi, kot so zvišana telesna temperatura, rane, občutek večje utrujenosti kot običajno ali težave z zobmi, saj so to lahko znaki okužbe. Zdravilo Olumiant lahko zmanjša sposobnost vašega telesa za obrambo pred okužbami in lahko poslabša obstoječo okužbo ali pa poveča verjetnost, da boste dobili novo okužbo.
- imate tuberkulozo ali če ste jo imeli v preteklosti. Preden boste prejeli zdravilo Olumiant, boste morda morali opraviti preiskave na tuberkulozo. Obvestite svojega zdravnika, če se med zdravljenjem z zdravilom Olumiant pri vas pojavi vztrajen kašelj, zvišana telesna temperatura, nočno potenje in izguba telesne mase, saj so to lahko znaki tuberkuloze.
- ste imeli okužbo s herpesom (pasavcem), saj ji zdravilo Olumiant lahko omogoči, da se pojavi znova. Obvestite svojega zdravnika, če se med zdravljenjem z zdravilom Olumiant pri vas pojavi boleč kožni izpuščaj z mehurji, saj so to lahko znaki pasavca.
- imate hepatitis B ali C ali če ste ga imeli v preteklosti.
- boste cepljeni. Med uporabo zdravila Olumiant vam ne smejo dati nekaterih (živih) cepiv.
- imate raka, saj se bo moral vaš zdravnik odločiti, če še lahko prejmete zdravilo Olumiant.
- vaša jetra slabo delujejo.
- ste v preteklosti imeli krvne strdke v venah nog (globoka venska tromboza) ali v pljučih (pljučna embolija). Obvestite zdravnika, če se pri vas pojavijo boleče otekanje noge, bolečina v prsih ali kratka sapa, saj so to lahko znaki krvnih strdkov v venah.
- ste imeli divertikulitis (vrsto vnetja debelega črevesa) ali razjede v želodcu ali črevesju (glejte poglavje 4).

Če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov, o tem takoj obvestite zdravnika:

- tiščanje v prsih,
- piskanje v pljučih,
- huda vrtoglavost ali omotičnost,
- otekanje ustnic, jezika ali grla,
- koprivnica (srbenje ali izpuščaj na koži),
- huda bolečina v trebuhu, zlasti če jo spremljajo povišana telesna temperatura, siljenje na bruhanje in bruhanje.

Morda boste morali pred začetkom jemanja ali med jemanjem zdravila Olumiant opraviti krvne preiskave, s katerimi bodo preverili, ali imate nizko število rdečih krvnih celic (anemija), nizko število belih krvnih celic (nevtropenija ali limfopenija), visoko raven krvnih maščob (holesterol) ali visoke ravni jetrnih encimov, da se bodo prepričali, da vam zdravljenje z zdravilom Olumiant ne bo povzročalo težav.

### **Otroci in mladostniki**

Zdravilo Olumiant ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, saj ni na voljo nobenih informacij o uporabi v tej starostni skupini.

### **Druga zdravila in zdravilo Olumiant**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še zlasti morate zdravnika ali farmacevta pred jemanjem zdravila Olumiant obvestiti, če jemljete:

- probenecid (za zdravljenje protina), saj lahko to zdravilo poveča ravni zdravila Olumiant v vaši krvi. Če jemljete probenecid, je priporočeni odmerek zdravila Olumiant 2 mg enkrat na dan.
- protirevmatična zdravila za injiciranje.
- zdravila za injiciranje, ki zavirajo imunski sistem, vključno s t.i. tarčnimi biološkimi zdravili (protitelesi).
- zdravila, ki jih uporabljamo za nadzor nad imunskim odzivom telesa, kot so npr. azatioprin, takrolimus ali ciklosporin.
- druga zdravila, ki spadajo v skupino zaviralcev Janus kinaze, kot je npr. ruksolitinib.
- zdravila, ki lahko povečajo tveganje za divertikulitis, kot so nesteroidna protivnetna zdravila (ki se običajno uporabljajo za zdravljenje bolečih in/ali vnetnih stanj mišic ali sklepov) in/ali opiodi (ki se uporabljajo za zdravljenje hude bolečine), in/ali kortikosteroidi (ki se običajno uporabljajo za zdravljenje vnetnih bolezni) (glejte poglavje 4).

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Uporabljati morate učinkovito kontracepcijo, da med zdravljenjem z zdravilom Olumiant in vsaj še en teden po zadnjem zdravljenju z zdravilom Olumiant preprečite zanositev. Če zanosite, morate obvestiti svojega zdravnika, saj se zdravila Olumiant med nosečnostjo ne sme uporabljati.

Zdravila Olumiant ne smete uporabljati, ko dojite, saj ni znano, ali to zdravilo prehaja v materino mleko. Skupaj z zdravnikom se boste odločili, ali boste dojili ali pa jemali zdravilo Olumiant. Ne smete dojiti in obenem jemati zdravila Olumiant.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Olumiant nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

### **Zdravilo Olumiant vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **3. Kako jemati zdravilo Olumiant**

Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z diagnostiko in zdravljenjem vaše bolezni. Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Revmatoidni artritis**

Priporočeni odmerek je 4 mg enkrat na dan. Vaš zdravnik vam lahko predpiše manjši odmerek 2 mg enkrat na dan, še posebej, če ste starejši od 75 let ali če pri vas obstaja povečano tveganje za okužbe. Če zdravilo ustrezno deluje, se bo vaš zdravnik morda odločil, da je odmerek mogoče znižati.

Če je delovanje vaših ledvic oslABLJENO, je priporočeni odmerek zdravila Olumiant 2 mg enkrat na dan.

### **Atopijski dermatitis**

Priporočeni odmerek je 4 mg enkrat na dan. Vaš zdravnik vam lahko predpiše manjši odmerek 2 mg enkrat na dan, še posebej, če ste starejši od 75 let ali če pri vas obstaja povečano tveganje za okužbe. Če zdravilo ustrezno deluje, se bo vaš zdravnik morda odločil, da je odmerek mogoče znižati.

Če je delovanje vaših ledvic oslabiljeno, je priporočeni odmerek zdravila Olumiant 2 mg enkrat na dan.

Zdravilo Olumiant je namenjeno za peroralno uporabo. Tableto morate pogoltniti z nekaj vode. Tablete lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje. Da si boste lažje zapomnili, kdaj morate vzeti zdravilo Olumiant, ga poskusite jemati vsak dan ob istem času.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Olumiant, kot bi smeli**

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Olumiant, kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom. Morda se bodo pri vas pojavili nekateri neželeni učinki, opisani v poglavju 4.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Olumiant**

- Če pozabite vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite.
- Če ste pozabili vzeti svoj odmerek za ves dan, enostavno preskočite zamujeni odmerek in kot običajno vzemite le enkratni odmerek naslednjega dne.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

### **Če ste prenehali jemati zdravilo Olumiant**

Ne prenehajte jemati zdravila Olumiant, če vam tega ni naročil zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

### **Okužbe, kot je pasasti izpuščaj (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):**

Če opazite katerega od spodaj naštetih simptomov, morate takoj obvestiti svojega zdravnika ali poiskati zdravniško pomoč, saj lahko gre za znake pasavca (herpes zoster):

- boleč kožni izpuščaj z mehurji in zvišano telesno temperaturo (to je bilo pri atopijskem dermatitisu zelo redko)

### **Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):**

- okužbe nosu in grla
- visoke ravni krvnih maščob (holesterola), ki jih pokaže krvna preiskava

### **Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):**

- herpesne ranice (herpes simpleks)
- okužba, ki povzroča siljenje na bruhanje ali drisko (gastroenteritis)
- okužba sečil
- pljučnica (to je bilo pri atopijskem dermatitisu občasno)
- visoko število krvnih ploščic (celic, ki sodelujejo pri strjevanju krvi), ki jih pokaže krvna preiskava (to je bilo pri atopijskem dermatitisu občasno)
- glavobol
- siljenje na bruhanje (navzea; to je bilo pri atopijskem dermatitisu občasno)
- bolečine v trebuhu



- visoke ravni jetrnih encimov, ki jih pokaže krvna preiskava (to je bilo pri atopijskem dermatitisu občasno)
- izpuščaji
- akne (to je bilo pri revmatoidnem dermatitisu občasno)
- povečanje ravni encima, imenovanega kreatin-kinaza, ki jo pokaže krvna preiskava (to je bilo pri revmatoidnem dermatitisu občasno)

**Občasni neželeni učinki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- nizko število belih krvnih celic (nevtrofilcev), ki jih pokaže krvna preiskava
- visoke ravni krvnih maščob (trigliceridov), ki jih pokaže krvna preiskava
- pridobivanje telesne mase
- otekanje obraza,
- urtikarija,
- krvni strdki v pljučnih žilah,
- krvni strdek v nožnih ali medeničnih venah, kar imenujemo globoka venska tromboza (GVT),
- divertikulitis (boleče vnetje majhnih žepov v sluznici debelega črevesa).

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Olumiant**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Olumiant**

- **Učinkovina** je baricitinib. Ena tableta vsebuje 2 ali 4 miligrame baricitiniba.
- **Druge** sestavine zdravila so: mikrokristalna celuloza, premreženi natrijev karmelozat, magnezijev stearat, manitol, rdeči železov oksid (E172), (sojin) lecitin (E322), makrogol, polivinilalkohol, smukec in titanov dioksid (E171).

### **Izgled zdravila Olumiant in vsebina pakiranja**

Olumiant 2 mg filmsko obložene tablete so svetlo rožnate, podolgovate tablete, z vtisnjenim napisom »Lilly« na eni strani in »2« na drugi strani.

Olumiant 4 mg filmsko obložene tablete so srednje rožnate, okrogle tablete, z vtisnjenim napisom »Lilly« na eni strani in »4« na drugi strani.

Tablete so zaobljene in imajo vdolbino na obeh straneh, da jih lažje primete.

Tablete Olumiant 2 mg in 4 mg so na voljo v pretisnih omotih s po 14, 28, 35, 56, 84 in 98 tabletami v koledarskih pretisnih omotih ter 28 x 1 in 84 x 1 tableta v perforiranem pretisnem omotu s posameznimi odmerki. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ, Utrecht, Nizozemska.

Proizvajalec: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Španija.

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **Belgique/België/Belgien**

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

#### **България**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **España**

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

#### **France**

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

#### **Hrvatska**

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.

#### **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: +385 1 2350 999

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Latvija**

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

Tel: + 40 21 4023000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

Vključena bo koda QR + [www.olumiant.eu](http://www.olumiant.eu)

**Odtrgajte ta del navodila za uporabo in ga shranite pri sebi.**

<p><b>Informacije za bolnike o zdravilu OLUMIANT® (baricitinib)</b></p> <p><b>Ta dokument vsebuje pomembne informacije, ki jih morate poznati pred in med zdravljenjem z zdravilom Olumiant.</b></p> <p>Te informacije imejte pri sebi in jih pokažite vsem zdravstvenim delavcem, ki so vključeni v vašo zdravstveno oskrbo ali zdravljenje.</p> <p><b>Vaše ime:</b></p> <hr/>	<p><b><u>Nosečnost:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ne jemljite zdravila Olumiant, če ste noseči, ali če menite, da bi lahko bili noseči.</li><li>• Med jemanjem zdravila Olumiant uporabljajte učinkovito kontracepcijo (in še 1 teden po zaključku zdravljenja).</li><li>• Če zanosite ali če želite zanositi, morate takoj obvestiti svojega zdravnika.</li></ul> <p><b><u>Okužbe:</u></b></p> <p>Zdravilo Olumiant lahko poslabša obstoječo okužbo ali poveča možnost, da</p>
---	---

**Ime zdravnika** (ki je predpisal zdravilo Olumiant):

---

**Telefonska številka zdravnika:**

---

dobite novo okužbo oziroma poveča možnost za reaktivacijo virusa. Takoj obvestite svojega zdravnika, če se pri vas pojavijo simptomi okužbe, kot so npr.:

- vročina, rane, občutek večje utrujenosti kot običajno ali težave z zobmi.
- kašelj, ki ne mine, nočno potenje in izguba telesne mase. To so lahko simptomi tuberkuloze (infekcijske bolezni pljuč).
- boleč kožni izpuščaj z mehurji. To je lahko znak okužbe z virusom herpesa zostra.

**Krvne maščobe:**

V času, ko boste jemali zdravilo Olumiant, bo vaš zdravnik morda preverjal ravni maščob v krvi, npr. holesterol.

**Krvni strdki**

Zdravilo Olumiant lahko povzroči stanje, pri katerem nastane krvni strdek v nogi, ki lahko potuje do pljuč. Povejte zdravniku, če se pojavijo kateri koli od naslednjih simptomov:

- otekanje ali bolečina v eni nogi
- toplota ali pordelost ene noge
- nepričakovana kratka sapa
- hitro dihanje
- bolečina v prsnem košu

**Priloga IV**  
**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

## Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za baricitinib je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel naslednje znanstvene zaključke:

Od imetnika dovoljenja za promet z zdravilom se je zahtevalo, naj analizira pogostnost neželenih učinkov in resnih neželenih učinkov v kliničnih preskušanjih baricitiniba v odvisnosti od odmerka ( $\leq 2$  mg/dan ali  $\geq 4$  mg/dan), in sicer v krajših (do 16 tednov) in daljših (več kot 16 tednov) kliničnih preskušanjih revmatoidnega artritisa in skupaj v kliničnih preskušanjih pri različnih indikacijah. V predloženem naboru za analizo iz podaljšanja 2 mg v primerjavi s 4 mg je bila pojavnost, prilagojena izpostavljenosti (EAIR), vseh učinkov na jetra po standardizirani poizvedbi MedDRA večja v skupini, ki je prejela 4 mg (5,1), kot v skupini, ki je prejela 2 mg (3,1). Na podlagi publikacije »Friedman LS: Approach to the patient with abnormal liver biochemical and function tests. Uptodate.com (19 August 2020)« in glede na predložene podatke je odbor PRAC menil, da je učinek baricitiniba na aktivnost ALT in AST v krvi verjetno povezan z odmerkom, in priporočil posodobitev poglavja 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila s spremenjenim besedilom razdelka »Zvišanje jetrnih transaminaz«, kjer je treba navesti, da je ta učinek odvisen od odmerka, in v skladu s tem posodobitev poglavja 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, razdelka »Zvišanje jetrnih transaminaz«. Odbor PRAC je zaključil, da je treba v skladu s tem spremeniti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo baricitinib.

Odbor CHMP se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

### **Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

Na podlagi znanstvenih zaključkov za baricitinib odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) baricitinib, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.