

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Olumiant 1 mg compresse rivestite con film
Olumiant 2 mg compresse rivestite con film
Olumiant 4 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Olumiant 1 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 1 mg di baricitinib.

Olumiant 2 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 2 mg di baricitinib.

Olumiant 4 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 4 mg di baricitinib.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Olumiant 1 mg compresse rivestite con film

Comprese di colore rosa molto chiaro, forma rotonda, dimensioni 6,75 mm, con impresso "Lilly" su un lato e "1" sull'altro lato.

Olumiant 2 mg compresse rivestite con film

Comprese di colore rosa chiaro, forma oblunga, dimensioni 9 x 7,5 mm, con impresso "Lilly" su di un lato e "2" sull'altro lato.

Olumiant 4 mg compresse rivestite con film

Comprese di colore rosa, forma rotonda, dimensioni 8,5 mm, con impresso "Lilly" su di un lato e "4" sull'altro lato.

Le compresse presentano una rientranza su ogni lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite reumatoide

Baricitinib è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a severa nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata, o che sono intolleranti, ad uno o più farmaci anti-reumatici (DMARDs) modificanti la malattia. Baricitinib può essere somministrato in

monoterapia o in associazione con metotrexato (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1 per i dati disponibili sulle differenti associazioni).

Dermatite atopica

Baricitinib è indicato per il trattamento della dermatite atopica da moderata a severa nei pazienti adulti e in pazienti pediatriche di età pari e superiore ai 2 anni che sono candidati ad una terapia sistemica.

Alopecia Areata

Baricitinib è indicato per il trattamento dell'alopecia areata severa nei pazienti adulti (vedere paragrafo 5.1).

Artrite idiopatica giovanile

Baricitinib è indicato per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile attiva nei pazienti di età pari o superiore a 2 anni, che hanno avuto una risposta inadeguata o una intolleranza verso uno o più precedenti DMARDs convenzionali, sintetici o biologici:

- Artrite idiopatica giovanile poliarticolare (fattore reumatoide poliarticolare positivo [RF+] o negativo [RF-], oligoarticolare esteso),
- Artrite correlata ad entesite, e
- Artrite psoriasica giovanile.

Baricitinib può essere utilizzato in monoterapia o in combinazione con metotrexato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da medici esperti nella diagnosi e nel trattamento delle condizioni per le quali questo medicinale è indicato.

Posologia

Artrite reumatoide

La dose raccomandata di baricitinib è 4 mg una volta al giorno. Una dose di 2 mg una volta al giorno è raccomandata per pazienti ad alto rischio di tromboembolismo venoso (TEV), eventi cardiovascolari maggiori (MACE) e neoplasia maligna, per i pazienti di età ≥ 65 anni e per i pazienti con una storia di infezioni croniche o ricorrenti (vedere paragrafo 4.4). Una dose di 4 mg una volta al giorno può essere considerata per pazienti che non abbiano raggiunto un controllo adeguato dell'attività della malattia con una dose di 2 mg una volta al giorno. Una dose di 2 mg una volta al giorno deve essere presa in considerazione per i pazienti che hanno raggiunto un controllo persistente dell'attività della malattia con 4 mg una volta al giorno e sono candidabili per una riduzione progressiva della dose (vedere paragrafo 5.1).

Dermatite atopica

Adulti

La dose raccomandata di baricitinib è 4 mg una volta al giorno. Una dose di 2 mg una volta al giorno è raccomandata per pazienti ad alto rischio di TEV, MACE e neoplasia maligna, per pazienti di età ≥ 65 anni e per i pazienti con storia di infezioni croniche o ricorrenti (vedere paragrafo 4.4). Una dose di 4 mg una volta al giorno può essere considerata per pazienti che non abbiano raggiunto un controllo adeguato dell'attività della malattia con una dose di 2 mg una volta al giorno. Una dose di 2 mg una volta al giorno deve essere presa in considerazione per i pazienti che hanno raggiunto un

controllo persistente dell'attività di malattia con un dosaggio di 4 mg una volta al giorno e sono eleggibili per una riduzione della dose (vedere paragrafo 5.1).

Baricitinib può essere usato con o senza corticosteroidi topici. L'efficacia di baricitinib può essere aumentata quando somministrato con corticosteroidi topici (vedere paragrafo 5.1). L'uso di inibitori topici della calcineurina è consentito, ma dovrebbe essere limitato alle sole aree sensibili, quali viso, collo, aree intertriginose e genitali.

Nei pazienti che dopo 8 settimane di trattamento non manifestino evidenza di beneficio terapeutico, deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento stesso.

Bambini e adolescenti (di età pari o superiore a 2 anni)

La dose raccomandata di baricitinib è di 4 mg una volta al giorno per pazienti di peso pari o superiore a 30 kg. Per i pazienti di peso compreso tra 10 e meno di 30 kg, la dose raccomandata è 2 mg una volta al giorno. Una riduzione a metà della dose deve essere presa in considerazione per i pazienti che hanno raggiunto un controllo persistente dell'attività di malattia con la dose raccomandata e sono eleggibili per una riduzione graduale della dose.

Baricitinib può essere usato con o senza corticosteroidi topici. L'uso di inibitori topici della calcineurina è consentito, ma deve essere limitato alle sole aree sensibili, quali viso, collo, aree intertriginose e genitali.

Nei pazienti che dopo 8 settimane di trattamento non manifestino evidenza di beneficio terapeutico, deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento stesso.

Alopecia areata

La dose raccomandata di baricitinib è 4 mg una volta al giorno. Una dose di 2 mg una volta al giorno è raccomandata per pazienti ad alto rischio di TEV, MACE e neoplasia maligna, per i pazienti di età ≥ 65 anni e per i pazienti con una storia di infezioni croniche o ricorrenti (vedere paragrafo 4.4). Una dose di 4 mg una volta al giorno può essere considerata per pazienti che non abbiano raggiunto un controllo adeguato dell'attività della malattia con una dose di 2 mg una volta al giorno. Una dose di 2 mg una volta al giorno deve essere presa in considerazione per i pazienti che hanno raggiunto un controllo persistente dell'attività della malattia con un dosaggio di 4 mg una volta al giorno e sono idonei per una riduzione graduale della dose (vedere paragrafo 5.1).

Una volta che è stata raggiunta una risposta stabile, si raccomanda di continuare il trattamento per almeno diversi mesi per evitare ricadute. Il rapporto rischio-beneficio del trattamento deve essere rivalutato ad intervalli regolari su base individuale.

Nei pazienti che dopo 36 settimane di trattamento non manifestino evidenza di beneficio terapeutico, deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento stesso.

Artrite idiopatica giovanile (età compresa tra 2 e meno di 18 anni)

Per i pazienti di peso pari o superiore a 30 kg, la dose raccomandata di baricitinib è di 4 mg, una volta al giorno. Per i pazienti di peso compreso tra 10 kg e meno di 30 kg, la dose raccomandata è di 2 mg, una volta al giorno.

Nei pazienti che dopo 12 settimane di trattamento non mostrano evidenza di beneficio terapeutico, deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento stesso.

Inizio del trattamento

Il trattamento non deve essere iniziato nei pazienti con una conta assoluta dei linfociti (ALC) inferiore a $0,5 \times 10^9$ cellule/L, una conta assoluta dei neutrofili (ANC) inferiore a 1×10^9 cellule/L, o che hanno

un valore di emoglobina inferiore a 8 g/dL. Il trattamento può essere iniziato una volta che i valori sono tornati al di sopra di questi limiti (vedere paragrafo 4.4).

Riduzione della dose

Nei pazienti che assumono forti inibitori del Trasportatore Anionico Organico 3 (OAT3), come probenecid, o con clearance della creatinina tra 30 e 60 mL/min, la dose raccomandata deve essere ridotta della metà per pazienti pediatrici e la dose raccomandata è di 2 mg per pazienti adulti (vedere paragrafo 4.5).

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Nei pazienti adulti, con clearance della creatinina tra 30 e 60 mL/min, la dose raccomandata è 2 mg, una volta al giorno. Nei pazienti pediatrici, con clearance della creatinina tra 30 e 60 mL/min, la dose raccomandata di baricitinib deve essere ridotta della metà. L'uso di baricitinib non è raccomandato nei pazienti con clearance della creatinina < 30 mL/min (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata non è necessario alcun aggiustamento della dose. L'uso di baricitinib non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti anziani

L'esperienza clinica nei pazienti di età ≥ 75 anni è molto limitata.

Popolazione pediatrica (età inferiore a 2 anni)

Nei bambini di età inferiore a 2 anni la sicurezza e l'efficacia di baricitinib non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili. Per informazioni sulla posologia nei bambini di età pari o superiore a 2 anni, vedere il paragrafo 4.2.

Nei bambini di età inferiore a 18 anni, con alopecia areata, la sicurezza e l'efficacia di baricitinib non sono ancora state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Baricitinib deve essere preso una volta al giorno, indipendentemente dai pasti, e può essere assunto in qualsiasi momento della giornata.

Somministrazione alternativa per bambini

Per i pazienti pediatrici che non sono in grado di deglutire le compresse intere, può essere considerata la dispersione delle compresse in acqua. Per disperdere la compressa deve essere utilizzata solamente acqua. Deve essere disperso solamente il numero di compresse necessarie per la dose.

Se per qualsiasi ragione non viene somministrata l'intera sospensione, non disperdere e non somministrare un'altra compressa, ma attendere fino alla successiva dose programmata.

Per le istruzioni sulla dispersione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Baricitinib deve essere usato solo se non sono disponibili alternative terapeutiche adeguate nei pazienti:

- di età pari o superiore a 65 anni
- pazienti con storia di malattia cardiovascolare aterosclerotica o altri fattori di rischio cardiovascolare (come l'essere fumatori o essere stati fumatori per molto tempo);
- pazienti con fattori di rischio per neoplasia maligna (es. neoplasia maligna in corso o storia di tumore maligno)

Uso di JAK inibitori in pazienti di età pari o superiore a 65 anni

Considerando l'aumentato rischio di MACE, neoplasie maligne, infezioni gravi e tutte le altre cause di morte nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni, come osservato in un ampio studio randomizzato su tofacitinib (un altro JAK inibitore), baricitinib deve essere usato in questi pazienti solo se non sono disponibili alternative terapeutiche adeguate.

Infezioni

In pazienti in trattamento con altri JAK inibitori sono state riportate infezioni gravi e talvolta fatali.

Baricitinib è associato ad un aumento del tasso di infezioni rispetto al placebo, come le infezioni del tratto respiratorio superiore (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici sull'artrite reumatoide, l'associazione con metotrexato ha determinato un aumento della frequenza di infezioni rispetto al baricitinib in monoterapia.

I rischi e i benefici del trattamento devono essere attentamente considerati prima di iniziare baricitinib nei pazienti con infezioni in fase attiva, cronica o ricorrente (vedere paragrafo 4.2). Se si sviluppa un'infezione, il paziente deve essere attentamente monitorato e la terapia deve essere temporaneamente interrotta se il paziente non risponde alla terapia standard. Il trattamento non deve essere ripreso fino alla risoluzione dell'infezione.

Poiché c'è una maggiore incidenza di infezioni negli anziani e nelle popolazioni diabetiche in generale, deve essere usata cautela nel trattamento degli anziani e dei pazienti con diabete. Nei pazienti di età superiore a 65 anni, baricitinib deve essere usato solo se non sono disponibili alternative terapeutiche adeguate.

Tubercolosi

I pazienti devono essere sottoposti a screening per la tubercolosi (TB) prima di iniziare la terapia. Baricitinib non deve essere somministrato a pazienti con tubercolosi in fase attiva. La terapia anti-TB deve essere considerata prima di iniziare il trattamento nei pazienti con TB latente non precedentemente trattati.

Alterazioni ematologiche

Durante gli studi clinici, sono stati riportati una conta assoluta dei neutrofili (ANC) inferiore a 1×10^9 cellule/L, una conta assoluta dei linfociti (ALC) inferiore a $0,5 \times 10^9$ cellule/L ed emoglobina < 8 g/dL.

Il trattamento non deve essere iniziato, o deve essere temporaneamente interrotto, nei pazienti con una ANC inferiore a 1×10^9 cellule/L, una ALC inferiore a $0,5 \times 10^9$ cellule/L o un valore di emoglobina inferiore a 8 g/dL osservati durante la gestione ordinaria dei pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Il rischio di linfocitosi è aumentato nei pazienti anziani affetti da artrite reumatoide. Sono stati segnalati rari casi di malattie linfoproliferative.

Riattivazione virale

Durante gli studi clinici sono state segnalate riattivazioni virali, inclusi i casi di riattivazione del virus herpes (ad es. herpes zoster, herpes simplex) (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici sull'artrite reumatoide, l'herpes zoster è stato riportato più comunemente nei pazienti di età ≥ 65 anni che erano stati precedentemente trattati con entrambi i DMARD, biologici e sintetici convenzionali. Se un paziente sviluppa l'herpes zoster, il trattamento deve essere temporaneamente interrotto fino a risoluzione dell'episodio.

Lo screening per l'epatite virale deve essere eseguito in conformità con le linee guida cliniche prima di iniziare la terapia con baricitinib. I pazienti con evidenza di epatite B in fase attiva o con infezione C sono stati esclusi dagli studi clinici. I pazienti, che sono risultati positivi per gli anticorpi dell'epatite C ma negativi per l'RNA del virus dell'epatite C, sono stati autorizzati a partecipare. Anche i pazienti con anticorpi di superficie e anticorpi core dell'epatite B, senza antigene di superficie dell'epatite B, sono stati autorizzati a partecipare; tali pazienti devono essere monitorati per l'espressione del DNA del virus dell'epatite B (HBV). Se viene individuato il DNA dell'HBV, deve essere consultato un epatologo per determinare se l'interruzione del trattamento sia giustificata.

Vaccinazione

Non sono disponibili dati sulla risposta alla vaccinazione con vaccini vivi nei pazienti trattati con baricitinib. L'utilizzo di vaccini vivi o attenuati durante, o immediatamente prima la terapia con baricitinib non è raccomandato. Prima di iniziare il trattamento, viene raccomandato che tutti i pazienti, particolarmente quelli pediatrici, abbiano effettuato tutte le vaccinazioni, in accordo alle linee guida correnti sulle vaccinazioni.

Lipidi

Aumenti dose-dipendenti dei parametri ematici dei lipidi sono stati riportati nei pazienti pediatrici ed adulti trattati con baricitinib (vedere paragrafo 4.8). Gli aumenti del colesterolo LDL (lipoproteine a bassa densità) si riducono ai livelli pre-trattamento in risposta alla terapia con statine negli adulti. In entrambi i pazienti, pediatrici ed adulti, i parametri lipidici devono essere valutati circa 12 settimane dopo l'inizio della terapia e, successivamente, i pazienti devono essere seguiti in base alle linee guida cliniche internazionali per la iperlipidemia.

Aumenti delle transaminasi epatiche

Aumenti dose-dipendenti dell'attività dell'alanina transaminasi (ALT) e dell'aspartato transaminasi (AST) sono stati riportati nei pazienti trattati con baricitinib (vedere paragrafo 4.8).

Aumenti di ALT e di AST fino a ≥ 5 e ≥ 10 volte il limite superiore del valore normale (ULN) sono stati riportati negli studi clinici. Negli studi clinici sull'artrite reumatoide, l'associazione con metotrexato ha determinato una frequenza maggiore degli aumenti delle transaminasi epatiche rispetto all'uso di baricitinib in monoterapia (vedere paragrafo 4.8).

Se si osservano aumenti di ALT o di AST durante la gestione ordinaria del paziente e si sospetta un danno epatico indotto dal farmaco, il trattamento deve essere temporaneamente interrotto fino a quando questa diagnosi sia esclusa.

Neoplasie

I medicinali immunomodulatori possono aumentare il rischio di neoplasie, tra cui il linfoma. Linfoma e altre neoplasie maligne sono state riportate in pazienti in trattamento con JAK inibitori, incluso baricitinib.

In un ampio studio randomizzato con controllo attivo di tofacitinib (un altro JAK inibitore) su pazienti con artrite reumatoide di età pari o superiore a 50 anni e con almeno un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo, è stata osservata una maggior incidenza di neoplasie maligne, in particolare tumore del polmone, linfoma e tumore cutaneo non-melanoma (TCNM), con tofacitinib rispetto a inibitori del TNF.

Nei pazienti di età superiore ai 65 anni, i pazienti fumatori o che sono stati per molto tempo fumatori o con altri fattori di rischio per neoplasia (per es. neoplasia in corso o anamnesi di neoplasia), baricitinib deve essere usato solo se non sono disponibili alternative terapeutiche adeguate.

L'esame periodico della pelle è raccomandato per tutti i pazienti, in particolare per quelli con fattori di rischio per tumore della pelle.

Tromboembolismo venoso

In uno studio osservazionale retrospettivo di baricitinib su pazienti con artrite reumatoide è stata osservata una maggiore incidenza di eventi di tromboembolismo venoso (TEV) in confronto ai pazienti trattati con inibitori del TNF (vedere paragrafo 4.8).

In un ampio studio randomizzato con controllo attivo di tofacitinib (un altro JAK inibitore) su pazienti con artrite reumatoide di età pari o superiore a 50 anni e con almeno un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo, è stata osservata un'incidenza maggiore dose dipendente di TEV inclusa la trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (EP) con tofacitinib rispetto agli inibitori del TNF.

Nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare o per neoplasia (vedere anche paragrafo 4.4 “Eventi cardiovascolari maggiori (MACE) e “Neoplasie”), baricitinib deve essere usato solo se non sono disponibili alternative terapeutiche adeguate.

Nei pazienti con fattori di rischio per TEV noti, diversi da fattori di rischio cardiovascolari o per neoplasia maligna, baricitinib deve essere usato con attenzione. Fattori di rischio di TEV, diversi dai fattori di rischio cardiovascolari o tumorali, includono precedente TEV, pazienti che hanno in programma un intervento chirurgico maggiore, immobilizzazione, uso di contraccettivi ormonali combinati o terapia ormonale sostitutiva e disturbo ereditario della coagulazione.

I pazienti devono essere rivalutati periodicamente durante il trattamento con baricitinib per valutare i cambiamenti nel rischio di TEV.

Valutare tempestivamente i pazienti con segni e sintomi di TEV e sospendere baricitinib nei pazienti con sospetto di TEV, indipendentemente dalla dose o indicazione.

Eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE)

In uno studio retrospettivo osservazionale di baricitinib nei pazienti con artrite reumatoide, è stata osservata un'incidenza maggiore di MACE rispetto ai pazienti trattati con inibitori del TNF.

In un ampio studio randomizzato con controllo attivo di tofacitinib (un altro JAK inibitore) nei pazienti con artrite reumatoide di età pari o superiore ai 50 anni con almeno un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo, è stata osservata una maggior incidenza di eventi cardiovascolari maggiori

(MACE), definita come morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale (IM) e ictus non fatale, con tofacitinib (un altro JAK inibitore) rispetto agli inibitori TNF.

Pertanto, nei pazienti sopra i 65 anni di età fumatori o che sono stati fumatori per lungo tempo e in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare aterosclerotica o altri fattori di rischio cardiovascolari, baricitinib deve essere usato solo se non sono disponibili valide alternative terapeutiche.

Monitoraggio di laboratorio

Tabella 1. Valori di laboratorio e linee guida di monitoraggio

Valori di laboratorio	Azione	Linee guida di monitoraggio
Parametri lipidici	I pazienti devono essere trattati in base alle linee guida cliniche internazionali per la iperlipidemia	12 settimane dopo l'inizio del trattamento e, successivamente, in base alle linee guida cliniche internazionali per la iperlipidemia
Conta assoluta dei neutrofili (ANC)	Il trattamento deve essere interrotto se la ANC è $< 1 \times 10^9$ cellule/L e può essere ripreso quando la ANC ritorna al di sopra di tale valore	Prima di iniziare il trattamento e, successivamente, in base alla gestione ordinaria del paziente
Conta assoluta dei linfociti (ALC)	Il trattamento deve essere interrotto se la ALC è $< 0,5 \times 10^9$ cellule/L e può essere ripreso quando la ALC ritorna al di sopra di tale valore	
Emoglobina (Hb)	Il trattamento deve essere interrotto se l'Hb è < 8 g/dL e può essere ripreso una volta che l'Hb ritorna al di sopra di tale valore	
Transaminasi epatiche	Il trattamento deve essere temporaneamente interrotto se si sospetta un danno epatico indotto dal farmaco	

Medicinali immunosoppressori

Poiché non si può escludere il rischio di un effetto immunosoppressivo aggiuntivo, l'associazione con DMARD biologici, biologici immunomodulanti o con altri inibitori delle Janus chinasi (JAK) non è raccomandata.

Nell'artrite reumatoide e nell'artrite idiopatica giovanile, i dati relativi all'uso di baricitinib con potenti medicinali immunosoppressori diversi dal metotressato (ad esempio, azatioprina, tacrolimus, ciclosporina) sono limitati. Deve essere usata cautela quando si utilizzano tali associazioni (vedere paragrafo 4.5).

Nella dermatite atopica e nell'alopecia areata, l'associazione con ciclosporina o altri potenti immunosoppressori non è stata studiata e non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Ipersensibilità

Nell'esperienza successiva alla immissione in commercio, sono stati osservati casi di ipersensibilità associati alla somministrazione di baricitinib. Nel caso in cui si verifichi qualunque grave reazione allergica o anafilattica, il trattamento deve essere immediatamente interrotto.

Diverticolite

Nel corso di sperimentazioni cliniche e dall'esperienza successiva alla immissione in commercio sono stati segnalati casi di diverticolite e di perforazione gastrointestinale (vedere paragrafo 4.8). Baricitinib deve essere usato con attenzione nei pazienti affetti da malattia diverticolare e in particolare nei pazienti trattati cronicamente con medicinali concomitanti associati a un aumento del rischio di diverticolite: farmaci antinfiammatori non steroidei, corticosteroidi e oppioidi. I pazienti che presentano segni e sintomi addominali di nuova insorgenza devono essere valutati tempestivamente per una diagnosi precoce di diverticolite o perforazione gastrointestinale.

Ipoglicemia in pazienti in trattamento per il diabete

Sono stati segnalati casi di ipoglicemia dopo l'inizio del trattamento con inibitori della Janus chinasi (JAK), tra cui baricitinib, in pazienti che assumevano farmaci per il diabete. In caso di ipoglicemia può essere necessario un adattamento della dose dei medicinali antidiabetici.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè "essenzialmente senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche

Medicinali immunosoppressori

L'associazione con DMARD biologici, biologici immunomodulanti o con altri JAK inibitori non è stata studiata. Nell'artrite reumatoide e nell'artrite idiopatica giovanile, l'uso di baricitinib con potenti medicinali immunosoppressori quali azatioprina, tacrolimus o ciclosporina è stata limitata negli studi clinici, e il rischio di un effetto immunosoppressivo aggiuntivo non può essere escluso. Nella dermatite atopica e nell'alopecia areata, l'associazione con ciclosporina o altri potenti immunosoppressori non è stata studiata e non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Possibilità per altri medicinali di influenzare la farmacocinetica di baricitinib

Trasportatori

In vitro, baricitinib è un substrato per il trasportatore anionico organico (OAT)3, la glicoproteina P (Pgp), la proteina di resistenza del tumore mammario (BCRP) e la proteina di estrusione multifarmaco e di tossine (MATE)2-K. In uno studio di farmacologia clinica, il dosaggio di probenecid (un inibitore OAT3 con un forte potenziale di inibizione) ha determinato un aumento di circa 2 volte la $AUC_{(0-\infty)}$ con nessun cambiamento nella t_{max} o nella C_{max} di baricitinib. Di conseguenza, nei pazienti che assumono inibitori OAT3 con un forte potenziale di inibizione, come probenecid, la dose raccomandata di baricitinib deve essere ridotta della metà (vedere paragrafo 4.2). Non è stato effettuato nessuno studio di farmacologia clinica con inibitori OAT3 con minore potenziale di inibizione. Il profarmaco leflunomide converte rapidamente a teriflunomide, che è un debole inibitore OAT3, e quindi può determinare un aumento dell'esposizione a baricitinib. Dal momento che non sono stati condotti studi di interazione dedicati, deve essere usata cautela quando leflunomide o teriflunomide sono somministrati in associazione con baricitinib. L'uso concomitante degli inibitori OAT3, ibuprofene e diclofenac, può determinare un aumento dell'esposizione a baricitinib, tuttavia il loro potenziale di inibizione di OAT3 è inferiore rispetto a probenecid e pertanto non è attesa un'interazione clinicamente rilevante. La co-somministrazione di baricitinib con ciclosporina (inibitore della Pgp/BCRP) o con metotrexato (substrato per alcuni trasportatori, tra cui OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3, e MRP4) non ha comportato effetti clinicamente significativi sull'esposizione a baricitinib.

Enzimi del citocromo P450

In vitro, baricitinib è un substrato per l'enzima del citocromo P450 (CYP)3A4 anche se meno del 10 % della dose viene metabolizzata tramite ossidazione. In studi di farmacologia clinica, la co-somministrazione di baricitinib con ketoconazolo (forte inibitore del CYP3A) non ha determinato un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di baricitinib. La co-somministrazione di baricitinib con fluconazolo (moderato inibitore del CYP3A/CYP2C19/CYP2C9) o con rifampicina (forte induttore del CYP3A) non ha determinato variazioni clinicamente significative dell'esposizione a baricitinib.

Agenti modificanti il pH gastrico

L'aumento del pH gastrico con omeprazolo non ha avuto un effetto clinicamente significativo sull'esposizione a baricitinib.

Possibilità per baricitinib di influenzare la farmacocinetica di altri medicinali

Trasportatori

In vitro, baricitinib non è un inibitore di OAT1, OAT2, OAT3, il trasportatore cationico organico (OCT) 2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 e MATE2-K a concentrazioni clinicamente rilevanti. Baricitinib può essere un inibitore di OCT1 clinicamente rilevante, tuttavia attualmente non sono disponibili substrati OCT1 selettivi noti per i quali potrebbero essere previste interazioni clinicamente significative. Negli studi di farmacologia clinica non ci sono stati effetti clinicamente significativi sull'esposizione quando baricitinib è stato somministrato in associazione con digossina (Pgp substrato) o con metotrexato (substrato per alcuni trasportatori).

Enzimi del citocromo P450

In studi di farmacologia clinica, la co-somministrazione di baricitinib con i substrati dell'enzima CYP3A simvastatina, etinilestradiolo o levonorgestrel non ha comportato cambiamenti clinicamente significativi nella farmacocinetica di questi medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La via di segnalazione JAK/STAT ha dimostrato di essere coinvolta nell'adesione cellula-cellula e polarità cellulare che possono influenzare lo sviluppo embrionale precoce. Non ci sono dati adeguati sull'uso di baricitinib nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Baricitinib si è dimostrato teratogeno nei ratti e nei conigli. Gli studi sugli animali indicano che baricitinib può avere un effetto avverso sullo sviluppo delle ossa *in utero* a dosi più alte.

Baricitinib è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno 1 settimana dopo il trattamento. Se si verifica una gravidanza durante il trattamento con baricitinib, i genitori devono essere informati del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se baricitinib/metaboliti siano escreti nel latte materno. Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di baricitinib nel latte (vedere paragrafo 5.3).

Non può essere escluso un rischio per i neonati/lattanti e baricitinib non deve essere utilizzato durante l'allattamento. Deve essere deciso se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Gli studi sugli animali indicano che il trattamento con baricitinib ha la potenzialità di ridurre la fertilità femminile durante il trattamento, ma non è stato osservato alcun effetto sulla spermatogenesi maschile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Baricitinib non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente riportate con baricitinib sono colesterolo LDL aumentato (26,1 %), infezioni delle vie respiratorie superiori (16,9 %), cefalea (5,2 %), herpes simplex (3,2 %) e infezioni delle vie urinarie (2,9 %). Nei pazienti con artrite reumatoide, si sono raramente manifestate gravi infezioni polmonarie grave herpes zoster.

Tabella delle reazioni avverse

Frequenza stimata: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), molto rara ($< 1/10\,000$). Le frequenze nella Tabella 2 sono basate sui dati integrati dagli studi clinici negli adulti e/o successivamente all'immissione in commercio per le indicazioni, artrite reumatoide, dermatite atopica e alopecia areata, a meno che diversamente indicato; eventuali differenze nella frequenza osservate tra le indicazioni sono riportate nelle note sotto la tabella.

Tabella 2. Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune
Infezioni ed infestazioni	Infezioni delle vie respiratorie superiori	Herpes zoster ^b Herpes simplex Gastroenterite Infezioni delle vie urinarie Infezione polmonare ^d Follicolite ^g	
Patologie del sistema emolinfopoietico		Piastrinosi >600 x 10 ⁹ cellule/L ^{a,d}	Neutropenia <1 x 10 ⁹ cellule/L ^a
Disturbi del sistema immunitario			Tumefazione del viso, orticaria
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipercolesterolemia ^a		Ipertrigliceridemia ^a
Patologie del sistema nervoso		Cefalea	
Patologie Vascolari			Trombosi venosa profonda ^b
Patologie respiratorie,			Embolia Polmonare ^f

toraciche e mediastiniche			
Patologie gastrointestinali		Nausea ^d Dolore addominale ^d	Diverticolite
Patologie epatobiliari		ALT aumentata ≥3 x ULN ^{a,d}	AST aumentata ≥3 x ULN ^{a, e}
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea Acne ^c	
Esami diagnostici		Creatinfosfochinasi aumentata >5 x ULN ^{a, c}	Peso aumentato

^a Include modifiche rilevate durante il monitoraggio di laboratorio (vedere testo sotto).

^b La frequenza di herpes zoster e della trombosi venosa profonda è basata sugli studi clinici sull'artrite reumatoide.

^c Negli studi clinici sull'artrite reumatoide, la frequenza di acne e creatinfosfochinasi aumentata >5 x ULN è stata non comune.

^d Negli studi clinici sulla dermatite atopica, la frequenza di nausea e ALT ≥ 3 x ULN era non comune. Negli studi clinici sull'alopecia areata, la frequenza del dolore addominale era non comune. Negli studi clinici sulla dermatite atopica e sull'alopecia areata, la frequenza di infezione polmonare e piastrinosi > 600 x 10⁹ cellule/L era non comune.

^e Negli studi clinici sull'alopecia areata, la frequenza di ALT ≥ 3 x ULN era comune.

^f La frequenza dell'embolia polmonare è basata sugli studi clinici sull'artrite reumatoide e la dermatite atopica.

^g La follicolite è stata osservata negli studi clinici sull'alopecia areata e di solito era localizzata nella regione del cuoio capelluto associata con la ricrescita dei capelli.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Patologie gastrointestinali

Negli studi clinici sull'artrite reumatoide, nei pazienti mai trattati, durante 52 settimane, la frequenza della nausea è stata superiore nella terapia di associazione metotrexato e baricitinib (9,3 %) rispetto al solo metotrexato (6,2 %) o al solo baricitinib (4,4 %). Nei dati integrati dagli studi clinici sull'artrite reumatoide, sulla dermatite atopica e sull'alopecia areata la nausea è stata più frequente durante le prime 2 settimane di trattamento.

I casi di dolore addominale sono stati solitamente lievi, transitori, non associati ad infezione o patologie infiammatorie gastrointestinali, e non hanno determinato l'interruzione del trattamento.

Infezioni

Nei dati integrati dagli studi clinici sull'artrite reumatoide, la dermatite atopica e l'alopecia areata la maggior parte delle infezioni è stata di gravità da lieve a moderata. Negli studi che includevano entrambe le dosi, le infezioni sono state riportate rispettivamente nel 31,0 %, 25,7 % e 26,7 % dei pazienti nei gruppi 4 mg, 2 mg e placebo. Negli studi clinici sull'artrite reumatoide, il trattamento in combinazione con metotressato ha comportato un aumento della frequenza delle infezioni rispetto al trattamento in monoterapia con baricitinib. La frequenza dell'herpes zoster è stata comune nell'artrite reumatoide, molto rara nella dermatite atopica e non comune nell'alopecia areata. Negli studi clinici sulla dermatite atopica, si sono verificate meno infezioni cutanee che hanno richiesto terapia antibiotica con baricitinib rispetto a placebo.

L'incidenza delle infezioni gravi con baricitinib è stata simile a quella con placebo. L'incidenza di infezioni gravi è rimasta stabile durante l'esposizione a lungo termine. Il tasso di incidenza complessiva di infezioni gravi nel programma degli studi clinici è stata 3,2 per 100 pazienti annui nell'artrite reumatoide, 2,1 nella dermatite atopica e 0,8 nell'alopecia areata. Infezione polmonare grave e herpes zoster grave si sono verificati raramente nei pazienti con artrite reumatoide.

Aumento delle transaminasi epatiche

Aumenti dose-dipendenti dell'attività delle ALT e AST sono stati riportati negli studi che si estendevano oltre 16 settimane. L'innalzamento nell'AST/ALT medio è rimasto stabile nel tempo. Nella maggior parte dei casi l'innalzamento delle transaminasi epatiche $\geq 3 \times \text{ULN}$ è stato asintomatico e transitorio.

Nei pazienti con artrite reumatoide, la combinazione di baricitinib con medicinali potenzialmente epatotossici, come metotressato, ha determinato una frequenza aumentata di questi innalzamenti.

Aumenti dei lipidi

Nei dati integrati provenienti dagli studi clinici sull'artrite reumatoide, sulla dermatite atopica e sull'alopecia areata il trattamento con baricitinib era associato con aumenti dose-dipendenti dei parametri lipidici, compresi il colesterolo totale, il colesterolo LDL e il colesterolo HDL (lipoproteine ad alta densità). Non c'è stata variazione del rapporto LDL/HDL. Gli aumenti sono stati osservati a 12 settimane e in seguito sono rimasti stabili ad un valore superiore al basale, incluso lo studio di estensione a lungo termine sull'artrite reumatoide. Nei pazienti con dermatite atopica e alopecia areata il colesterolo medio totale ed LDL è aumentato fino alla settimana 52. Negli studi clinici sull'artrite reumatoide, il trattamento con baricitinib è stato associato ad aumenti dose dipendenti dei trigliceridi. Non c'è stato un aumento nei livelli di trigliceridi negli studi clinici sulla dermatite atopica e sull'alopecia areata.

Gli aumenti del colesterolo LDL si riducono ai livelli pre-trattamento in risposta alla terapia con statine.

Creatinfosfochinasi (CPK)

Il trattamento con baricitinib è stato associato con aumenti dose dipendenti dei valori di CPK. Il valore medio di CPK alla 4 settimana era aumentato ed è rimasto a livelli più alti rispetto al basale. Per tutte le indicazioni, la maggior parte dei casi di aumento di CPK $> 5 \times \text{ULN}$ è stata transitoria e non ha richiesto interruzione del trattamento.

Negli studi clinici non si sono verificati casi confermati di rabdomiolisi.

Neutropenia

La conta media dei neutrofili è diminuita a 4 settimane e nel corso del tempo è rimasta stabile ad un valore più basso rispetto al basale. Non c'è stata una chiara correlazione fra neutropenia e il verificarsi di infezioni gravi. Tuttavia, negli studi clinici, il trattamento è stato interrotto in risposta ad una ANC $< 1 \times 10^9$ cellule/L. I

Trombocitosi

Aumenti dose-dipendenti nella conta media delle piastrine sono stati osservati e sono rimasti stabili nel tempo ad un valore superiore a quello basale.

Popolazione pediatrica

Artrite idiopatica giovanile

Un totale di 220 pazienti di età compresa tra 2 e meno di 18 anni è stato esposto a qualsiasi dose di baricitinib nel programma di studi clinici sull'artrite idiopatica giovanile, pari a 326 anni-paziente di esposizione.

Nei pazienti pediatrici trattati con baricitinib nello studio clinico randomizzato in doppio cieco controllato con placebo, di sospensione, sull'artrite idiopatica giovanile (n=82), la cefalea è stata molto comune (11 %), la neutropenia $< 1\,000$ cellule/mm³ è stata comune (2,4 %, un paziente) e l'embolia polmonare è stata comune (1,2 %, un paziente).

Dermatite atopica pediatrica

La valutazione di sicurezza nei bambini ed adolescenti è basata sui dati di sicurezza dello studio clinico di fase III BREEZE-AD-PEDS, nel quale 466 pazienti di età compresa tra 2 e 18 anni hanno ricevuto qualsiasi dose di baricitinib. Complessivamente, il profilo di sicurezza in questi pazienti è stato comparabile con quello osservato nella popolazione adulta. La neutropenia ($< 1 \times 10^9$ cell/L) è stata più comune (1,7%) rispetto agli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Singole dosi fino a 40 mg e dosi multiple fino a 20 mg al giorno per 10 giorni sono state somministrate a pazienti adulti negli studi clinici in assenza di una tossicità dose-limitante. Non sono state identificate tossicità specifiche. I dati di farmacocinetica di una singola dose di 40 mg in volontari sani indicano che più del 90% della dose somministrata si prevede che venga eliminata entro 24 ore. In caso di sovradosaggio, si raccomanda che il paziente sia monitorato per segni e sintomi di reazioni avverse. Pazienti che sviluppano reazioni avverse devono ricevere un trattamento appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, immunosoppressori selettivi, codice ATC: L04A F02

Meccanismo d'azione

Baricitinib è un inibitore selettivo e reversibile di Janus chinasi (JAK)1 e JAK2. Nei saggi enzimatici isolati, baricitinib ha inibito le attività di JAK1, JAK2, tirosina chinasi 2 e JAK3 con valori di IC_{50} di 5,9, 5,7, 53 e > 400 nM, rispettivamente.

I Janus chinasi (JAK) sono enzimi che trasducono segnali intracellulari dai recettori sulla superficie cellulare per una serie di citochine e di fattori di crescita coinvolti nella ematopoiesi, nell'infiammazione e nella funzione immunitaria. All'interno del percorso di segnalazione intracellulare, i JAK fosforilano ed attivano trasduttori di segnale e attivatori della trascrizione (STAT), che inducono l'espressione del gene all'interno della cellula. Baricitinib modula queste vie di segnalazione inibendo parzialmente l'attività enzimatica di JAK1 e JAK2, riducendo in tal modo la fosforilazione e l'attivazione degli STAT.

Effetti farmacodinamici

Inibizione di IL-6 indotta dalla fosforilazione di STAT3

La somministrazione di baricitinib ha determinato una inibizione dose-dipendente di IL-6 indotta dalla fosforilazione di STAT3 nel sangue intero di soggetti sani, con massima inibizione osservata 2 ore dopo la somministrazione e tornata prossima ai valori basali entro 24 ore.

Immunoglobuline

Dopo l'inizio del trattamento i valori sierici medi delle IgG, IgM e IgA sono diminuiti entro 12 settimane, e sono rimasti stabili ad un valore inferiore rispetto al basale per almeno 104 settimane.

Per la maggior parte dei pazienti, le variazioni nelle immunoglobuline si sono verificate entro il normale range di riferimento.

Linfociti

Dopo l'inizio del trattamento la media della conta assoluta dei linfociti è aumentata entro la prima settimana, è tornata al valore basale entro 24 settimane, e poi è rimasta stabile per almeno 104 settimane. Per la maggior parte dei pazienti, le variazioni nella conta dei linfociti si sono verificate entro il normale range di riferimento.

Proteina C-reattiva

Nei pazienti con artrite reumatoide, diminuzioni sieriche della proteina C-reattiva (PCR) sono state osservate fin dalla prima settimana dopo l'inizio del trattamento e sono state mantenute durante la somministrazione.

Creatinina

Negli studi clinici baricitinib ha indotto un aumento medio dei livelli sierici di creatinina di 3,8 micromol/L dopo due settimane di trattamento, che in seguito è rimasto stabile. Questo può essere dovuto all'inibizione della secrezione di creatinina da parte di baricitinib nei tubuli renali. Di conseguenza, le valutazioni del tasso di filtrazione glomerulare basate sui valori della creatinina sierica possono essere leggermente ridotte, in assenza di una effettiva perdita della funzione renale o del verificarsi di reazioni avverse renali. Nell'alopecia areata, i livelli medi di creatinina sierica hanno continuato ad aumentare fino alla settimana 52. Nella dermatite atopica e nell'alopecia areata baricitinib è stato associato ad una diminuzione della cistatina C (usata anche per stimare il grado di filtrazione glomerulare) alla settimana 4, senza ulteriori diminuzioni successive.

Modelli di cute in vitro

In un modello *in vitro* di pelle umana trattata con citochine pro-infiammatorie (come IL-4, IL-13, IL-31), baricitinib ha ridotto l'espressione di pSTAT3 nei cheratinociti epidermici e ha aumentato l'espressione di filaggrina, una proteina che gioca un ruolo nella funzione della barriera cutanea e nella patogenesi della dermatite atopica.

Studio su vaccini

L'influenza di baricitinib sulla risposta umorale a vaccini non-vivi è stata valutata in 106 pazienti con artrite reumatoide in trattamento stabile con baricitinib 2 o 4 mg, che hanno ricevuto un vaccino inattivato antipneumococcico o antitetanico. La maggioranza di questi pazienti (n = 94) erano co-trattati con metotrexato. Per la popolazione totale, la risposta immunitaria IgG per la vaccinazione antipneumococcica è risultata soddisfacente nel 68 % dei pazienti (95 % CI: 58,4 %, 76,2 %). Nel 43,1 % dei pazienti (95 % CI: 34 %, 52,8 %), è stata raggiunta una risposta immunitaria IgG soddisfacente alla vaccinazione antitetanica.

Efficacia clinica

Artrite reumatoide

L'efficacia e la sicurezza di baricitinib una volta al giorno sono state valutate in 4 studi multicentrici di fase III, randomizzati, in doppio cieco, effettuati nei pazienti adulti con artrite reumatoide attiva da moderata a severa diagnosticata secondo i criteri ACR/EULAR 2010 (Tabella 3). Al basale era richiesta la presenza di almeno 6 articolazioni dolenti e 6 articolazioni tumefatte. Tutti i pazienti che hanno completato questi studi potevano essere arruolati nello studio di estensione a lungo termine della durata massima di 7 anni di trattamento addizionale.

Tabella 3. Sintesi dello studio clinico

Nome dello studio (Durata)	Popolazione (Numero)	Bracci di trattamento	Sintesi delle misure di esito principali
RA-BEGIN (52 settimane)	MTX-naïve ¹ (584)	• Baricitinib 4 mg QD • Baricitinib 4 mg QD + MTX • MTX	• Endpoint primario: ACR20 alla 24^a settimana • Funzione fisica (HAQ-DI) • Progressione radiografica (mTSS) • Bassa attività di malattia e remissione (SDAI)
RA-BEAM (52 settimane)	MTX-IR ² (1305)	• Baricitinib 4 mg QD • Adalimumab 40 mg SC Q2W • Placebo Tutti i pazienti con terapia di fondo con MTX	• Endpoint primario: ACR20 alla 12^a settimana • Funzione fisica (HAQ-DI) • Progressione radiografica (mTSS) • Bassa attività di malattia e remissione (SDAI) • Rigidità articolare mattutina
RA-BUILD (24 settimane)	cDMARD-IR ³ (684)	• Baricitinib 4 mg QD • Baricitinib 2 mg QD • Placebo Con terapia di fondo con cDMARD⁵ stabile all'entrata nello studio.	• Endpoint primario: ACR20 alla 12^a settimana • Funzione fisica (HAQ-DI) • Bassa attività di malattia e remissione (SDAI) • Progressione radiografica (mTSS) • Rigidità articolare mattutina
RA-BEACON (24 settimane)	TNF-IR ⁴ (527)	• Baricitinib 4 mg QD • Baricitinib 2 mg QD • Placebo Con terapia di fondo con cDMARD⁵	• Endpoint primario: ACR20 alla 12^a settimana • Funzione fisica (HAQ-DI) • Bassa attività di malattia e remissione (SDAI)

Abbreviazioni: IR = risposta inadeguata; QD = Una volta al giorno; Q2W = Una volta ogni 2 settimane; SC = Via sottocutanea; ACR = American College of Rheumatology; SDAI = Indice semplificato di attività della malattia; HAQ-DI = Indice del questionario di disabilità per la valutazione della salute; mTSS = Punteggio Totale Sharp modificato

¹ Pazienti che avevano ricevuto meno di 3 dosi di metotrexato (MTX); naïve agli altri DMARD convenzionali o biologici

² Pazienti che avevano una risposta inadeguata al metotrexato (+/- altri DMARD); naïve ai biologici

³ Pazienti che avevano una risposta inadeguata o erano stati intolleranti a ≥ 1 cDMARD); naïve ai biologici

⁴ Pazienti che avevano una risposta inadeguata o erano stati intolleranti a ≥ 1 bDMARD); includendo almeno un inibitore TNF

⁵ I più comuni cDMARD in associazione hanno incluso metotrexato, idrossiclorochina, leflunomide e sulfasalazina

Risposta clinica

In tutti gli studi, i pazienti trattati con baricitinib 4 mg una volta al giorno avevano statisticamente una risposta ACR20, ACR50 e ACR70 a 12 settimane significativamente più alta rispetto al placebo, metotrexato (MTX) o adalimumab (Tabella 4). Il tempo di insorgenza dell'efficacia è stata rapida attraverso le differenti misurazioni con risposte significativamente maggiori osservate fin dalla

settimana 1. Sono stati osservati tassi di risposta durevole e continuata, con risposte ACR20/50/70 mantenute per almeno 2 anni includendo lo studio di estensione a lungo termine.

Il trattamento con baricitinib 4 mg, da solo o in associazione con cDMARD, ha determinato miglioramenti significativi in tutti i singoli componenti ACR, tra cui il numero delle articolazioni dolenti e tumefatte, le valutazioni globali del paziente e del medico, HAQ-DI, la valutazione del dolore e della PCR, rispetto al placebo, MTX o adalimumab.

Nei sottogruppi definiti in base ai tipi di DMARD concomitanti utilizzati in associazione con baricitinib non sono state osservate differenze rilevanti per quanto riguarda efficacia e sicurezza.

Bassa attività di malattia e remissione

Una percentuale maggiore statisticamente significativa di pazienti trattati con baricitinib 4 mg rispetto al placebo o al MTX ha ottenuto la remissione ($SDAI \leq 3,3$ e $CDAI \leq 2,8$) o bassa attività di patologia o remissione ($DAS28\text{-}ESR$ or $DAS28\text{-}hsCRP \leq 3,2$ e $DAS28\text{-}ESR$ o $DAS28\text{-}hsCRP < 2,6$), alle settimane 12 e 24 (Tabella 4).

Le percentuali maggiori di remissione rispetto al placebo sono state osservate fin dalla settimana 4. La remissione e le basse percentuali di attività di malattia sono state mantenute per almeno 2 anni. I dati dello studio di estensione a lungo termine fino a 6 anni di follow-up indicano tassi di attività/remissione della malattia durevoli e bassi.

Tabella 4: Risposta, remissione e funzione fisica

Studio	RA-BEGIN pazienti MTX-naïve			RA-BEAM pazienti MTX-IR			RA-BUILD pazienti cDMARD-IR			RA-BEACON pazienti TNF-IR		
Gruppo di trattamento	MTX	BARI 4 mg	BARI 4 mg +MTX	PBO	BARI 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg
N	210	159	215	488	487	330	228	229	227	176	174	177
ACR20:												
Settimana 12	59 %	79 %***	77 %***	40 %	70 %***†	61 %***	39 %	66 %***	62 %***	27 %	49 %***	55 %***
Settimana 24	62 %	77 %**	78 %***	37 %	74 %***†	66 %***	42 %	61 %***	65 %***	27 %	45 %***	46 %***
Settimana 52	56 %	73 %***	73 %***		71 %††	62 %						
ACR50:												
Settimana 12	33 %	55 %***	60 %***	17 %	45 %***††	35 %***	13 %	33 %***	34 %***	8 %	20 %**	28 %***
Settimana 24	43 %	60 %**	63 %***	19 %	51 %***	45 %***	21 %	41 %***	44 %***	13 %	23 %*	29 %***
Settimana 52	38 %	57 %***	62 %***		56 %†	47 %						
ACR70:												
Settimana 12	16 %	31 %***	34 %***	5 %	19 %***†	13 %***	3 %	18 %***	18 %***	2 %	13 %***	11 %**
Settimana 24	21 %	42 %***	40 %***	8 %	30 %***†	22 %***	8 %	25 %***	24 %***	3 %	13 %***	17 %***
Settimana 52	25 %	42 %***	46 %***		37 %	31 %						
DAS28-hsPCR ≤ 3.2:												
Settimana 12	30 %	47 %***	56 %***	14 %	44 %***††	35 %***	17 %	36 %***	39 %***	9 %	24 %***	32 %***
Settimana 24	38 %	57 %***	60 %***	19 %	52 %***	48 %***	24 %	46 %***	52 %***	11 %	20 %*	33 %***
Settimana 52	38 %	57 %***	63 %***		56 %†	48 %						
SDAI ≤ 3.3:												
Settimana 12	6 %	14 %*	20 %***	2 %	8 %***	7 %***	1 %	9 %***	9 %***	2 %	2 %	5 %
Settimana 24	10 %	22 %**	23 %***	3 %	16 %***	14 %***	4 %	17 %***	15 %***	2 %	5 %	9 %**
Settimana 52	13 %	25 %**	30 %***		23 %	18 %						
CDAI ≤ 2.8:												
Settimana 12	7 %	14 %*	19 %***	2 %	8 %***	7 %**	2 %	10 %***	9 %***	2 %	3 %	6 %
Settimana 24	11 %	21 %**	22 %**	4 %	16 %***	12 %***	4 %	15 %***	15 %***	3 %	5 %	9 %*
Settimana 52	16 %	25 %*	28 %**		22 %	18 %						
HAQ-DI Minima Differenza Clinicamente Importante (riduzione del punteggio HAQ-DI di ≥ 0.30):												
Settimana 12	60 %	81 %***	77 %***	46 %	68 %***	64 %***	44 %	60 %***	56 %**	35 %	48 %*	54 %***
Settimana 24	66 %	77 %*	74 %	37 %	67 %***†	60 %***	37 %	58 %***	55 %***	24 %	41 %***	44 %***
Settimana 52	53 %	65 %*	67 %**		61 %	55 %						

Nota: Percentuali di pazienti responder ad ogni momento sulla base di quelli inizialmente randomizzati al trattamento (N). I pazienti che hanno interrotto o che hanno ricevuto una terapia di salvataggio sono stati considerati successivamente come non-responder.

Abbreviazioni: ADA = adalimumab; BARI = baricitinib; IR = risposta inadeguata;

MTX = metotrexato; = ; PBO = Placebo

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ vs. Placebo (vs. MTX per lo studio RA-BEGIN)

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

Risposta radiografica

L'effetto di baricitinib sulla progressione del danno articolare strutturale è stato valutato radiograficamente negli studi RA-BEGIN, RA-BEAM e RA-BUILD e stabilito utilizzando l'indice totale di Sharp modificato (mTSS) ed i suoi componenti, l'indice di erosione e di riduzione della rima articolare.

Il trattamento con baricitinib 4 mg ha determinato un'inibizione statisticamente significativa della progressione del danno articolare strutturale (Tabella 5). Le analisi dell'indice di erosione e di riduzione della rima articolare sono state coerenti con i punteggi complessivi. La percentuale di pazienti senza progressione radiografica (variazione del mTSS ≤ 0) è stata significativamente più alta con baricitinib 4 mg rispetto al placebo alle settimane 24 e 52.

Tabella 5. Alterazioni radiografiche

Studio	RA-BEGIN pazienti MTX-naïve			RA-BEAM pazienti MTX-IR			RA-BUILD pazienti cDMARD-IR		
Gruppo di trattamento	MTX	BARI 4 mg	BARI 4 mg + MTX	PBO ^a	BARI 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg
Indice totale Sharp modificato, variazione media rispetto al basale:									
Settimana 24	0,61	0,39	0,29*	0,90	0,41***	0,33***	0,70	0,33*	0,15**
Settimana 52	1,02	0,80	0,40**	1,80	0,71***	0,60***			
Percentuale di pazienti senza progressione radiografica^b:									
Settimana 24	68 %	76 %	81 %**	70 %	81 %***	83 %***	74 %	72 %	80 %
Settimana 52	66 %	69 %	80 %**	70 %	79 %**	81 %**			

Abbreviazioni: ADA = adalimumab; BARI = baricitinib; IR = risposta inadeguata

MTX = metotrexato; ; PBO = Placebo

^a Dati con placebo alla settimana 52 ottenuti usando una estrapolazione lineare

^b Assenza di progressione definita come una variazione del mTSS ≤ 0 .

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ vs. Placebo (vs. MTX per lo studio RA-BEGIN)

Risposta relativa alla funzione fisica e risultati correlati alla salute

Il trattamento con baricitinib 4 mg, da solo o in associazione con cDMARD, ha determinato un significativo miglioramento della funzione fisica (HAQ-DI) e del dolore (scala analogica visiva 0-100) rispetto a tutti i comparatori (placebo, MTX, adalimumab). I miglioramenti sono stati osservati fin dalla Settimana 1 e, negli studi RA-BEGIN e RA-BEAM, sono stati mantenuti fino a 52 settimane.

Negli studi RA-BEAM e RA-BUILD, il trattamento con baricitinib 4 mg ha determinato un miglioramento significativo della durata media e della severità della rigidità articolare mattutina rispetto al placebo o adalimumab valutato utilizzando le agende elettroniche giornaliere dei pazienti.

In tutti gli studi, i pazienti trattati con baricitinib hanno riportato miglioramenti nella qualità di vita riportata dal paziente, come risulta dal punteggio della componente fisica del Short Form (36) Health Survey (SF-36) e, nella fatica, come risulta dal punteggio sulla valutazione funzionale del Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F).

Baricitinib 4 mg vs. 2 mg

Differenze di efficacia tra le dosi di 4 mg e 2 mg sono state più importanti nella popolazione bDMARD-con risposta inadeguata (IR) (RA-BEACON), in cui miglioramenti statisticamente significativi nei componenti ACR del numero delle articolazioni tumefatte, numero delle articolazioni dolenti e VES sono stati osservati per baricitinib 4 mg rispetto al placebo alla settimana 24, ma non per baricitinib 2 mg rispetto al placebo. Inoltre, per entrambi gli studi RA-BEACON e RA-BUILD, la comparsa di efficacia è risultata più veloce e la dimensione dell'effetto è stata generalmente maggiore per i gruppi trattati con la dose di 4 mg rispetto a quelli trattati con la dose di 2 mg.

In uno studio di estensione a lungo termine, i pazienti provenienti dagli studi RA-BEAM, RA-BUILD e RA-BEACON che hanno ottenuto una costante bassa attività di malattia o una remissione (CDAI ≤ 10) dopo almeno 15 mesi di trattamento con baricitinib 4 mg una volta al giorno sono stati rirandomizzati 1:1 in doppio cieco continuando con 4 mg una volta al giorno o riducendo la dose a 2 mg una volta al giorno. In base al punteggio CDAI, la maggior parte dei pazienti ha mantenuto una bassa attività di malattia o una remissione:

- Alla 12^a settimana: 451/498 (91 %) pazienti che hanno continuato con 4 mg vs. 405/498 (81 %) che hanno ridotto a 2 mg ($p \leq 0,001$)
- Alla 24^a settimana: 434/498 (87 %) pazienti che hanno continuato con 4 mg vs. 372/498 (75 %) che hanno ridotto a 2 mg ($p \leq 0,001$)
- Alla 48^a settimana: 400/498 (80 %) pazienti che hanno continuato con 4 mg vs. 343/498 (69 %) che hanno ridotto a 2 mg ($p \leq 0,001$)
- Alla 96^a settimana: 347/494 (70 %) pazienti che hanno continuato con 4 mg vs. 297/496 (60 %) che hanno ridotto a 2 mg ($p \leq 0,001$)

La maggior parte dei pazienti che dopo la riduzione della dose hanno perso il loro stato di bassa attività di malattia o di remissione poteva recuperare il controllo della malattia dopo aver riportato la dose a 4 mg.

Adulti con dermatite atopica

L'efficacia e la sicurezza di baricitinib in monoterapia o in combinazione con corticosteroidi topici (CST) sono state valutate in tre studi di Fase III randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, di 16 settimane (BREEZE-AD1, -AD2 e -AD7). Gli studi hanno incluso 1 568 pazienti con dermatite atopica da moderata a severa definita secondo l'Investigator Global Assessment (IGA) con un punteggio ≥ 3 , un punteggio EASI (Eczema Area and Severity Index) ≥ 16 e un coinvolgimento della superficie corporea (BSA) $\geq 10\%$. I pazienti eleggibili avevano un'età superiore a 18 anni e avevano avuto una risposta non adeguata o erano intolleranti ai medicinali topici. Ai pazienti era permesso ricevere un trattamento di salvataggio (che includeva terapia topica o sistemica), qualora considerati non-responder. Nello studio BREEZE-AD7, al basale, tutti i pazienti erano in terapia concomitante con corticosteroidi topici e ai pazienti era permesso usare inibitori topici della calcineurina. Tutti i pazienti che hanno completato questi studi erano eleggibili per l'arruolamento in uno studio a lungo termine (BREEZE AD-3) per continuare il trattamento fino a 4 anni.

Lo studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, BREEZE AD-4 ha valutato l'efficacia di baricitinib in combinazione con corticosteroidi topici, per 52 settimane in 463 pazienti con dermatite atopica da moderata a severa che avessero fallito o presentassero intolleranza o controindicazioni al trattamento con ciclosporina orale.

Caratteristiche basali

Negli studi di fase III, controllati con placebo (BREEZE-AD1, -AD2, -AD7 ed -AD4), per tutti i gruppi di trattamento, il 37% erano donne, 64% erano caucasici, 31% erano asiatici, lo 0,6% erano neri e l'età media era 35,6 anni. In questi studi, dal 42% al 51% di pazienti aveva un IGA al basale di 4 (dermatite atopica severa) e dal 54% al 79% dei pazienti aveva ricevuto un precedente trattamento

sistemico per la dermatite atopica. Il punteggio medio dell'EASI al basale variava da 29,6 a 33,5, la media settimanale al basale secondo la Scala Numerica del Prurito (NRS) aveva un punteggio che variava da 6,5 a 7,1, la media basale del Dermatology Life Quality Index (DLQI) variava da 13,6 a 14,9 e la media basale del punteggio totale dell'Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) variava da 10,9 a 12,1.

Risposta clinica

Studi in monoterapia di 16 settimane (BREEZE-AD1 e BREEZE-AD2) e in combinazione con CST (BREEZE-AD7)

Una percentuale significativamente maggiore di pazienti randomizzati a baricitinib 4 mg ha raggiunto una risposta IGA 0 o 1 (outcome primario), EASI75, o un miglioramento di ≥ 4 punti del prurito valutato con la NRS rispetto a placebo alla settimana 16 (Tabella 6). La figura 1 mostra la variazione percentuale media dell'EASI dal basale fino alla settimana 16.

Una percentuale significativamente maggiore di pazienti randomizzati a baricitinib 4 mg ha raggiunto un miglioramento del prurito di ≥ 4 -punti valutato con la scala NRS rispetto al placebo (entro la prima settimana di trattamento per BREEZE-AD1 e AD2 e già dalla settimana 2 per BREEZE-AD7; $p < 0,002$).

Gli effetti del trattamento nei sottogruppi (peso, età, genere, etnia, severità della patologia e precedenti trattamenti, inclusi gli immunosoppressori) sono stati consistenti con i risultati nella popolazione complessiva dello studio.

Tabella 6. Efficacia di baricitinib alla settimana 16 (FAS^a)

Studio	Monoterapia						In combinazione con CST		
	BREEZE- AD1			BREEZE-AD2			BREEZE- AD7		
Gruppo di trattamento	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO + CST	BARI 2 mg + CST	BARI 4 mg + CST
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
IGA 0 o 1, % responder ^{b, c}	4,8	11,4**	16,8**	4,5	10,6**	13,8**	14,7	23,9	30,6**
EASI-75, % responder ^c	8,8	18,7**	24,8**	6,1	17,9**	21,1**	22,9	43,1*	47,7**
Scala NRS del prurito (≥ 4 punti di miglioramento) responder ^{c, d}	7,2	12,0	21,5**	4,7	15,1**	18,7**	20,2	38,1*	44,0**

BARI = Baricitinib; PBO = Placebo

*statisticamente significativo vs placebo senza aggiustamento per molteplicità, **statisticamente significativo vs placebo con aggiustamento per molteplicità.

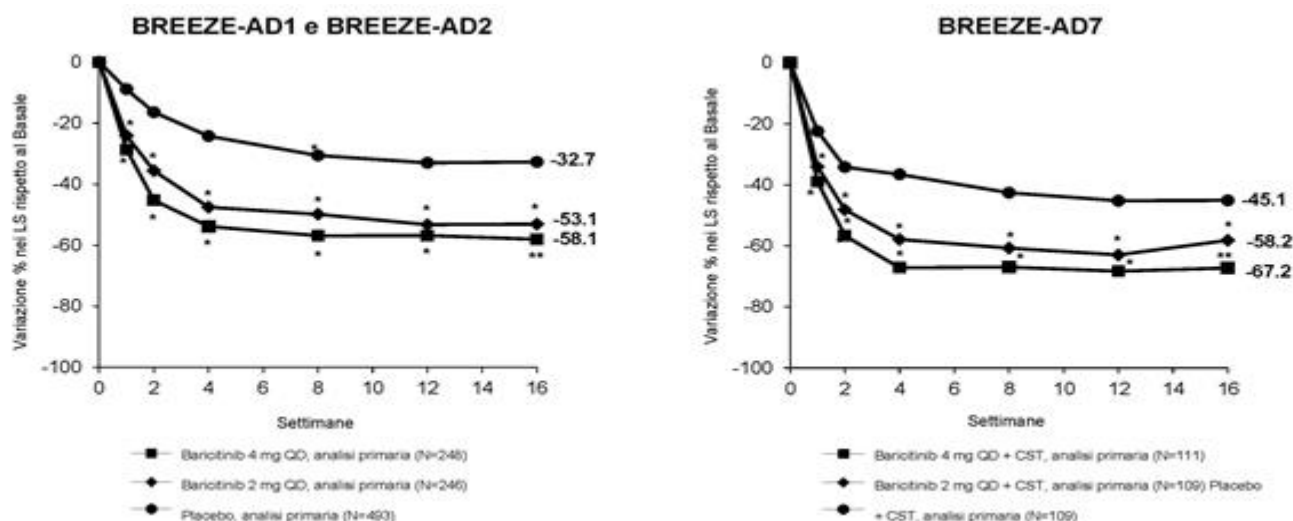
^a Il set completo dell'analisi (FAS) include tutti i pazienti randomizzati.

^b Il soggetto responder è stato definito come un paziente con IGA 0 o 1 ("clear" o "almost clear") con una riduzione ≥ 2 punti su una scala IGA 0-4.

^c Imputazione Non-Responder: i pazienti che hanno ricevuto un trattamento "di salvataggio" o con dati mancanti sono stati considerati come non-responder.

^d Risultati mostrati nel sottogruppo di pazienti eleggibili per la valutazione (pazienti con NRS prurito ≥ 4 al basale).

Figura 1. Variazione percentuale media dell'EASI dal basale (FAS)^a



LS = minimi quadrati; *statisticamente significativo vs placebo senza aggiustamento per molteplicità, **statisticamente significativo vs placebo con aggiustamento per molteplicità.

^a Il set completo dell'analisi (FAS) include tutti i pazienti randomizzati. I dati raccolti dopo la "terapia di salvataggio" o dopo sospensione permanente del medicinale sono stati considerati dati mancanti. I dati LS medi provengono dall'analisi statistica MMRM modello misto per misure ripetute

Mantenimento della risposta

Per valutare il mantenimento della risposta, 1 398 soggetti trattati con baricitinib per 16 settimane negli studi BREEZE-AD1 (N = 566), BREEZE-AD2 (N = 540) e BREEZE-AD7 (N = 292) sono stati considerati eleggibili ad essere arruolati in uno studio di estensione a lungo termine BREEZE-AD3. I dati sono disponibili fino a 4 anni (216 settimane) di trattamento complessivo. È stata osservata una risposta continuativa nei pazienti che avevano ottenuto almeno qualche risposta (IGA 0, 1 o 2) dopo aver iniziato baricitinib.

Riduzione graduale della dose

Nello studio di estensione a lungo termine BREEZE-AD3, i pazienti che presentavano una pelle pulita, quasi pulita o una malattia lieve (ad es. IGA 0, 1 o 2) con baricitinib 4 mg una volta al giorno, alla settimana 52 sono stati nuovamente randomizzati per continuare con 4 mg una volta al giorno o ridurre la dose a 2 mg una volta al giorno. Tra i pazienti che hanno ridotto la dose a 2 mg, il 37 % ha avuto una risposta IGA 0, 1 o 2 e il 52 % ha avuto una risposta EASI75 alla settimana 200. Il 47 % dei pazienti in questo gruppo ha avuto un miglioramento del prurito di ≥ 4 punti NRS alla settimana 52 e il 40 % ha avuto questo miglioramento alla settimana 68. La percentuale di pazienti con recidiva (IGA ≥ 3) è stata più bassa nel sottogruppo di pazienti con pelle pulita o quasi pulita (IGA 0 o 1) all'inizio della riduzione della dose. Per i pazienti che hanno avuto una recidiva (IGA ≥ 3) dopo la riduzione della dose, la maggior parte ha riacquisito il controllo della malattia dopo il ritrattamento con baricitinib 4 mg.

Qualità di vita/risultati (outcomes) riferiti dal paziente nella dermatite atopica

In entrambi gli studi in monoterapia (BREEZE-AD1 e BREEZE-AD2) e nello studio in combinazione con CST (BREEZE-AD7), baricitinib 4 mg ha registrato un significativo miglioramento degli outcomes riferiti dal paziente, inclusi prurito, sonno (come misurato dall'ADSS), dolore cutaneo (dolore cutaneo misurato come NRS), qualità di vita (DLQI) e i sintomi di ansia e depressione (HADS) alla settimana 16 rispetto al placebo (vedere tabella 7).

Tabella 7. Risultati sulla qualità di vita/outcomes riferiti dal paziente con baricitinib in monoterapia e baricitinib in combinazione con CST alla settimana 16 (FAS) ^a

Studio	Monoterapia						Combinazione con CST		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Gruppo di trattamento	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO + CST	BARI 2mg + CST	BARI 4 mg + CST
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
Miglioramento del punto 2 dell'ADSS $\geq$ 2-punti, % responder ^{c,d}	12,8	11,4	32,7*	8,0	19,6	24,4*	30,6	61,5*	66,7*
Variazione del dolore cutaneo valutato con NRS, media (SE) ^b	-0,84 (0,24)	-1,58 (0,29)	-1,93** (0,26)	-0,86 (0,26)	-2,61** (0,30)	-2,49** (0,28)	-2,06 (0,23)	-3,22 * (0,22)	-3,73* (0,23)
Variazione nel DLQI, media (SE) ^b	-2,46 (0,57)	-4,30* (0,68)	-6,76* (0,60)	-3,35 (0,62)	-7,44* (0,71)	-7,56* (0,66)	-5,58 (0,61)	-7,50* (0,58)	-8,89* (0,58)
Cambiamento nell'HADS, media (SE) ^b	-1,22 (0,48)	-3,22* (0,58)	-3,56* (0,52)	-1,25 (0,57)	-2,82 (0,66)	-3,71* (0,62)	-3,18 (0,56)	-4,75* (0,54)	-5,12* (0,54)

BARI = Baricitinib; PBO = Placebo

*statisticamente significativo vs placebo senza aggiustamento per molteplicità, **statisticamente significativo vs placebo con aggiustamento per molteplicità.

^a Il set completo dell'analisi (FAS) include tutti i pazienti randomizzati.

^b I risultati riportati sono il cambiamento medio dei LS rispetto al basale (SE). I dati raccolti dopo la “terapia di salvataggio” o dopo sospensione permanente del medicinale sono stati considerati dati mancanti. LS medi provengono dall'analisi con modello misto per misure ripetute (MMRM)

^c ADSS punto 2: numero di notti insonni a causa del prurito

^d Imputazione Non-Responder: i pazienti che hanno ricevuto “terapia di salvataggio” o con dati mancanti sono stati considerati non responders. Risultati riportati nel sottogruppo di pazienti eleggibili per la valutazione (pazienti con ADSS punto 2 $\geq$ 2 al basale).

Risposta clinica nei pazienti che hanno utilizzato o che hanno una controindicazione al trattamento con la ciclosporina (studio BREEZE-AD4)

Sono stati arruolati un totale di 463 pazienti che avevano fallito (n = 173) o avevano un'intolleranza (n = 75), o controindicazioni (n = 126) alla ciclosporina orale. L'endpoint primario era rappresentato dalla proporzione di pazienti che raggiungevano EASI-75 alla settimana 16. L'endpoint primario e alcuni dei più importanti endpoint secondari alla settimana 16 sono riassunti nella tabella 8.

Tabella 8: Efficacia di baricitinib in combinazione con CST^a alla settimana 16 nello studio BREEZE-AD4 (FAS)^b

Studio	BREEZE- AD4		
Gruppo di trattamento	PBO ^a	BARI 2 mg ^a	BARI 4 mg ^a
N	93	185	92
EASI-75, % responder ^c	17,2	27,6	31,5**
IGA 0 o 1, % responder ^{c, e}	9,7	15,1	21,7*
Prurito NRS (≥ 4 punti di miglioramento) % responder ^{c, f}	8,2	22,9*	38,2**
Variazione media nel DLQI (SE) ^d	-4,95 (0,752)	-6,57 (0,494)	-7,95* (0,705)

BARI = Baricitinib; PBO = Placebo

*statisticamente significativo vs placebo senza aggiustamento per molteplicità, **statisticamente significativo vs placebo con aggiustamento per molteplicità.

^a Tutti i pazienti erano in terapia concomitante con corticosteroidi topici e l'uso degli inibitori topici della calcineurina era consentito.

^b Il set completo dell'analisi (FAS) include tutti i pazienti randomizzati.

^c Imputazione Non-Responder: i pazienti che hanno ricevuto qualsiasi "terapia di salvataggio" o con dati mancanti erano considerati non responder.

^d I dati raccolti dopo "terapia di salvataggio" o dopo sospensione permanente del medicinale sono stati considerati dati mancanti. LS medi provengono dall'analisi con modello misto per misure ripetute (MMRM)

^e È stato definito responder un paziente con IGA 0 o 1 ("clear" o "almost clear") con riduzione ≥ 2 punti sulla scala IGA 0-4.

^f Risultati mostrati in un sottogruppo di pazienti eleggibili per la valutazione (pazienti con prurito NRS ≥ 4 al basale).

Alopecia areata

L'efficacia e la sicurezza di baricitinib una volta al giorno sono state valutate in uno studio adattativo di fase II/III (BRAVE-AA1) e in uno studio di fase III (BRAVE-AA2). La parte di fase III di BRAVE-AA1 e la fase III di BRAVE-AA2 erano studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, di 36 settimane con estensione fino a 200 settimane. In entrambi gli studi di fase III i pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo, baricitinib 2 mg o 4 mg in un rapporto 2:2:3. I pazienti eleggibili erano adulti tra i 18 e i 60 anni di età per quanto riguarda i pazienti di sesso maschile e tra i 18 e i 70 anni di età per le pazienti di sesso femminile, con un episodio in corso di alopecia areata severa da più di 6 mesi (perdita dei capelli che comprende ≥ 50 % del cuoio capelluto). I pazienti con un episodio in corso da più di 8 anni non erano eleggibili a meno che non fossero stati osservati episodi di ricrescita nelle aree interessate del cuoio capelluto negli ultimi 8 anni. Le uniche terapie concomitanti consentite per l'alopecia areata erano finasteride (o altri inibitori della 5 alfa reduttasi), minoxidil orale o topico e bimatoprost soluzione oftalmica per le sopracciglia, se a dose stabile all'ingresso nello studio.

Entrambi gli studi hanno valutato come obiettivo primario la percentuale di soggetti che hanno ottenuto un punteggio SALT (Severity of Alopecia Tool) ≤ 20 (80 % o più di copertura del cuoio capelluto con capelli) alla settimana 36. In aggiunta, in entrambi gli studi è stata effettuata una valutazione clinica della caduta dei peli delle sopracciglia e delle ciglia utilizzando una scala a 4 punti (ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss™, ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss™).

Caratteristiche basali

La parte di fase III dello studio BRAVE-AA1 e lo studio di fase III BRAVE-AA2 hanno incluso 1 200 pazienti adulti. Tra tutti i gruppi di trattamento, l'età media era di 37,5 anni e il 61 % di pazienti era di sesso femminile. La durata media dall'insorgenza dell'alopecia areata e la durata media degli episodi ricorrenti di perdita di capelli erano rispettivamente di 12,2 e 3,9 anni. Il punteggio SALT mediano attraverso gli studi è stato 96 (questo equivale alla perdita del 96 % del cuoio capelluto) e approssimativamente il 44 % dei pazienti presentava alopecia universale.

Tra gli studi, il 69 % dei pazienti aveva avuto una perdita significativa o completa delle sopracciglia al basale e il 58 % aveva avuto una perdita significativa o completa delle ciglia, come misurato dalla ClinRO Measures con punteggio di 2 o 3 per le sopracciglia e ciglia. Circa il 90 % dei pazienti aveva ricevuto almeno un trattamento per alopecia areata prima di entrare negli studi, e il 50 % almeno un immunosoppressore sistemico. L'uso di trattamenti concomitanti approvati per l'alopecia areata è stato riportato solo dal 4,3 % dei pazienti durante gli studi.

Risposta clinica

In entrambi gli studi una percentuale significativamente maggiore di pazienti randomizzati a ricevere baricitinib 4 mg una volta al giorno ha raggiunto un punteggio SALT ≤ 20 alla settimana 36 rispetto al placebo, a partire dalla settimana 8 nello studio BRAVE-AA1 e alla settimana 12 nello studio BRAVE-AA2. Per la maggior parte degli endpoint secondari è stata vista un'efficacia costante (tabella 9). La figura 2 mostra la proporzione di pazienti che hanno raggiunto un punteggio SALT ≤ 20 fino alla settimana 36.

Gli effetti del trattamento nei sottogruppi (genere, età, peso, eGFR, etnia, regione geografica, severità della patologia, durata attuale dell'episodio di alopecia areata) alla settimana 36 sono stati consistenti con i risultati nella popolazione complessiva dello studio.

Tabella 9. Efficacia di baricitinib fino alla settimana 36 per studi aggregati (efficacia nella popolazione aggregata alla settimana 36^a)

	BRAVE-AA1 (parte di fase III di uno studio di fase II/III) e BRAVE-AA2 (studio di fase III) Dati aggregati*		
	Placebo N=345	Baricitinib 2 mg N=340	Baricitinib 4 mg N=515
SALT ≤ 20 alla settimana 36	4,1 %	19,7 %**	34,0 %**
SALT ≤ 20 alla settimana 24	3,2 %	11,2 %	27,4 %**
ClinRO Measure per perdita delle sopracciglia da 0 o 1 alla settimana 36 con un miglioramento dal basale ≥ 2 punti ^b	3,8 %	15,8 %	33,0 %**
ClinRO Measure per la Perdita delle ciglia da 0 o 1 alla settimana 36 con un miglioramento dal basale ≥ 2 punti ^b	4,3 %	12,0 %	33,9 %**
Cambiamento nello Skindex-16 adattato per il dominio delle emozioni dell'alopecia areata, media (SE) ^c	-11,33 (1.768)	-19,89 (1.788)	-23,81 (1.488)

Cambiamento nello Skindex-16 adattato per il dominio di funzionamento dell'alopecia areata, media (SE) ^c	-9,26 (1.605)	-13,68 (1.623)	-16,93 (1.349)
---	---------------	----------------	----------------

ClinRO = outcome clinici riportati; SE = standard error (errore standard)

^aEfficacia nella popolazione aggregata alla settimana 36: tutti i pazienti arruolati nella parte di fase III dello studio BRAVE-AA1 e nello studio BRAVE-AA2.

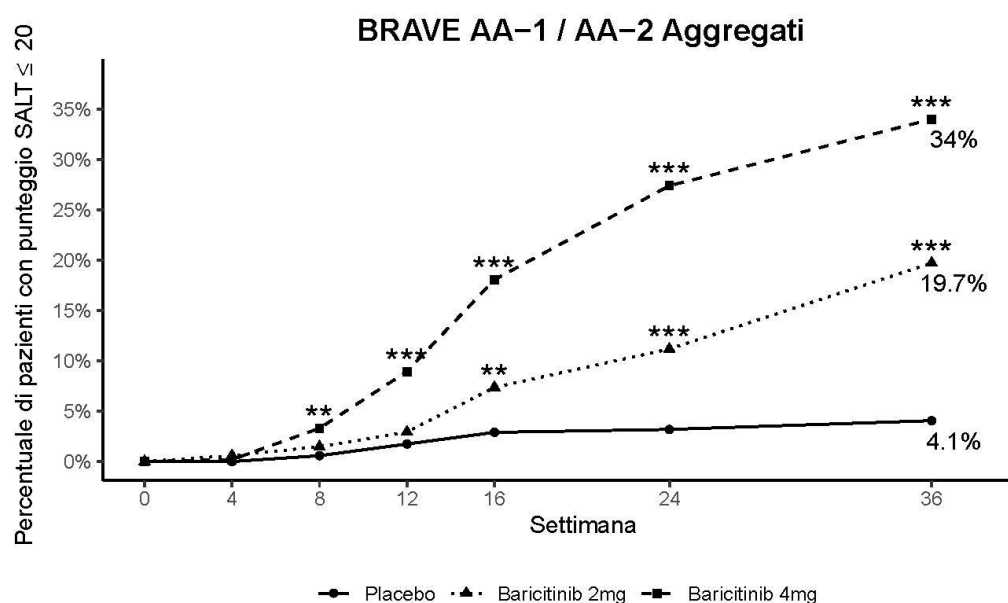
* I risultati dell'analisi aggregata sono in linea con quelli degli studi individuali.

** Statisticamente significativo con aggiustamenti per molteplicità nello schema di test grafico all'interno di ciascuno studio individuale.

^b Pazienti con ClinRO Measure per la perdita delle sopracciglia con punteggio ≥ 2 al basale: 236 (Placebo), 240 (Baricitinib 2 mg), 349 (Baricitinib 4 mg). Pazienti con ClinRO Measure per la perdita delle ciglia con punteggio ≥ 2 al basale: 186 (Placebo), 200 (Baricitinib 2 mg), 307 (Baricitinib 4 mg). Entrambe le misure ClinRO utilizzano una scala di risposta a 4 punti con range da 0 che indica nessuna perdita di capelli a 3 che indica nessuna sopracciglia/ciglia evidente.

^c Dimensioni del campione per l'analisi sullo Skindex-16 adattato per l'alopecia areata alla settimana 36 sono n= 256 (Placebo), 249 (Baricitinib 2 mg), 392 (Baricitinib 4 mg).

Figura 2: percentuale di pazienti con SALT ≤ 20 fino alla settimana 36



p-value per baricitinib verso placebo ≤ 0.01 ; *p-value per baricitinib verso placebo ≤ 0.001 .

Efficacia fino alla settimana 52

La percentuale di pazienti trattati con baricitinib che ha raggiunto un punteggio SALT ≤ 20 ha continuato ad aumentare dopo la settimana 36, raggiungendo 39,0 % di pazienti in baricitinib 4 mg alla settimana 52. I risultati per sottopopolazioni di gravità della malattia al basale e durata dell'episodio alla settimana 52 erano coerenti con quelli osservati alla settimana 36 e con i risultati nella popolazione complessiva dello studio.

Sottostudio di riduzione della dose

Nello studio BRAVE-AA2 i pazienti che avevano ricevuto baricitinib 4 mg una volta al giorno sin dalla randomizzazione iniziale e che hanno raggiunto un punteggio SALT ≤ 20 alla settimana 52, sono

stati randomizzati nuovamente in doppio cieco per continuare la dose di 4 mg una volta al giorno o ridurre la dose a 2mg una volta al giorno. I risultati mostrano che il 96 % dei pazienti che sono rimasti in trattamento con baricitinib 4 mg e il 74 % dei pazienti che erano stati ri-randomizzati a ricevere baricitinib 2 mg hanno mantenuto la loro risposta alla settimana 76.

Artrite idiopatica giovanile

Il programma di sviluppo clinico di baricitinib per l'artrite idiopatica giovanile consisteva in uno studio pivotal di fase III completato (JUVE-BASIS) e in uno studio in corso, di estensione in aperto, sulla sicurezza a lungo termine (JUVE-X).

JUVE-BASIS era uno studio in doppio cieco randomizzato, di sospensione (DBW), fino a 44 settimane controllato con placebo per valutare l'efficacia e la sicurezza di baricitinib quando somministrato una volta al giorno a pazienti di età compresa tra 2 e meno di 18 anni con artrite idiopatica giovanile che hanno avuto una risposta inadeguata o intolleranza al trattamento con almeno 1 DMARD sintetico o biologico convenzionale. Questo includeva pazienti con artrite idiopatica giovanile poliarticolare (fattore reumatoide positivo o fattore reumatoide negativo), artrite idiopatica giovanile a decorso oligoarticolare esteso, artrite idiopatica giovanile correlata ad entesite e artrite psoriasica giovanile come definito dai criteri della Lega Internazionale delle Associazioni di Reumatologia (ILAR). I pazienti che hanno partecipato allo studio JUVE-BASIS erano eleggibili per l'arruolamento nello studio JUVE-X.

Nello studio JUVE-BASIS, i pazienti hanno ricevuto baricitinib in aperto una volta al giorno per circa 12 settimane dal basale. I pazienti di età compresa tra 2 e meno di 9 anni hanno ricevuto 2 mg al giorno e i pazienti di età compresa tra 9 e meno di 18 anni hanno ricevuto 4 mg al giorno, per raggiungere un'esposizione equivalente ad una dose di 4 mg negli adulti. Alla settimana 12, la risposta al trattamento (basata sui criteri PedACR30) è stata rivista per ogni paziente. I pazienti che avevano ottenuto almeno una risposta PedACR30, sono stati randomizzati (rapporto 1:1) a ricevere placebo o a mantenere la stessa dose di baricitinib nella fase in doppio cieco di 32 settimane, controllata con placebo. I pazienti che non hanno raggiunto il PedACR30 hanno avuto la possibilità di essere arruolati nello JUVE-X.

L'endpoint primario di efficacia dello studio JUVE-BASIS era il tempo per la riacutizzazione della malattia dall'inizio del periodo DBW alla fine del periodo DBW.

Caratteristiche basali

Un totale di 220 pazienti sono stati arruolati nello JUVE-BASIS. Di questi, 163 (74,4%) pazienti erano idonei per essere randomizzati nel periodo DBW a baricitinib (n=82) o placebo (n=81). C'erano 144 pazienti con artrite idiopatica giovanile poliarticolare, 16 con artrite idiopatica giovanile a decorso oligoarticolare esteso, 50 con artrite idiopatica giovanile correlata ad entesite e 10 con artrite psoriasica giovanile.

Nello studio JUVE-BASIS, l'età media era di 13 anni (deviazione standard 3,04) e il 69,1 % era di sesso femminile. Il numero di pazienti per gruppo di età era il seguente: da 2 a <6 anni: n=6; da 6 a <9 anni: n=9; da 9 a <12 anni: n=30; e da 12 a <18 anni: n=175 .

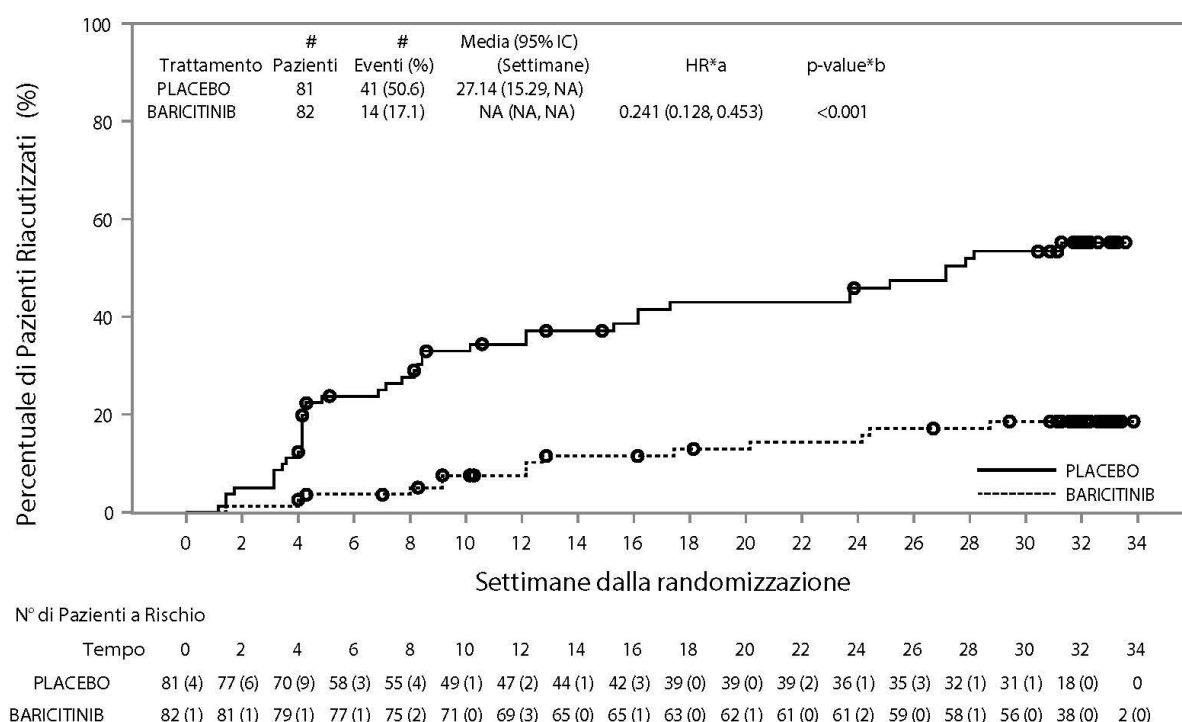
Il tempo medio riportato da tutti i pazienti nello studio dalla diagnosi di artrite idiopatica giovanile è stato di 4 anni. L'uso di terapie concomitanti è stato simile tra i gruppi di trattamento nel periodo DBW (i csDMARD concomitanti più comuni includevano MTX, sulfasalazina e leflunomide). Un totale di 127 pazienti (57,7%) era in trattamento con MTX al basale.

Risposta clinica

Nello studio JUVE-BASIS, il gruppo di pazienti trattati con baricitinib ha avuto un tempo per la comparsa di riacutizzazione della malattia significativamente più lungo rispetto a quelli trattati con

placebo (Figura 3). Inoltre, più pazienti trattati con baricitinib hanno raggiunto un valore PedACR di 30/50/70/90/100 durante il periodo DBW, rispetto al placebo.

Figura 3. Tempo di riacutizzazione della malattia durante il periodo DBW



IC = intervallo di confidenza; HR = hazard ratio; NA = non applicabile; N° = numero

*a HR - stratificato per categorie di artrite idiopatica giovanile (poliarticolare e oligoarticolare estesa vs artrite correlata ad entesite e artrite psoriasica giovanile).

*b Il valore p deriva dal test del logrank stratificato per categorie di artrite idiopatica giovanile (poliarticolare e oligoarticolare esteso rispetto ad artrite correlata ad entesite e artrite psoriasica giovanile).

I risultati del tempo alla riacutizzazione della malattia e del punteggio PedACR sono stati complessivamente coerenti tra i sottotipi di artrite idiopatica giovanile e le caratteristiche di base (tra cui età, geografia, peso, uso precedente di biologici, uso concomitante di MTX o corticosteroidi) e sono stati coerenti con quelli della popolazione complessiva dello studio.

Dermatite atopica pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di baricitinib in combinazione con TCS (corticosteroidi topici) sono state valutate in uno studio di Fase III randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 16 settimane (BREEZE AD PEDS). Lo studio ha incluso 483 pazienti con dermatite atopica da moderata a severa definita da un punteggio IGA ≥ 3 , un punteggio EASI ≥ 16 e un coinvolgimento della BSA $\geq 10\%$. I pazienti eleggibili avevano un'età compresa tra 2 e meno di 18 anni e avevano avuto una precedente risposta inadeguata o erano intolleranti ai farmaci topici ed erano candidati alla terapia sistemica. A tutti i pazienti sono stati prescritti corticosteroidi topici concomitanti, a bassa o media potenza e ai pazienti è stato consentito di utilizzare inibitori topici della calcineurina durante lo studio. I pazienti sono stati randomizzati a placebo o al dosaggio testato di baricitinib basso, medio o alto (con conseguente esposizione equivalente rispettivamente a 1 mg, 2 mg o 4 mg nei pazienti adulti con AD) in un rapporto 1:1:1:1. Lo studio prevede un'estensione a lungo termine, in corso, fino a 4 anni.

Caratteristiche basali

In tutti i gruppi di trattamento, il 76 % erano caucasici, il 15 % asiatici e il 3 % neri, il 50 % erano donne e l'età media era di 12 anni, di cui il 72 % aveva almeno 10 anni e il 28 % meno di 10 anni. I pazienti di età pari o inferiore a 6 anni costituivano il 14 % della popolazione (6 anni [N=28], 5 anni [N=11], 4 anni [N=16], 3 anni [N=8], 2 anni [N=5]). In questo studio, il 38 % dei pazienti aveva un IGA basale pari a 4 (dermatite atopica severa) e il 42 % dei pazienti aveva ricevuto un precedente trattamento sistemico per la dermatite atopica. Il punteggio EASI al basale variava da 12,2 a 70,8, la media settimanale della scala numerica del prurito (NRS) al basale nei pazienti di almeno 10 anni di età era 5,5 (SD = 2,6).

Risposta clinica

Una percentuale maggiore, statisticamente significativa, di pazienti randomizzati alla dose equivalente di baricitinib da 4 mg ha ottenuto una risposta IGA 0 o 1 (esito primario), EASI75, o un miglioramento di ≥ 4 punti nella scala NRS prurito rispetto al placebo alla settimana 16 (Tabella 10). La Figura 4 mostra l'andamento temporale per raggiungere l'IGA 0 o 1.

Gli effetti del trattamento nei sottogruppi (peso, età, sesso, etnia, severità della malattia e trattamenti precedenti, inclusi gli immunosoppressori) sono stati coerenti con i risultati nella popolazione complessiva dello studio.

Tabella 10. Efficacia di baricitinib nei pazienti pediatrici alla settimana 16

Studio Gruppo di trattamento	BREEZE-AD-PEDS	
	PBO	BARI equivalente a 4 mg
N	122	120
IGA 0 o 1, % responder ^{b,c}	16,4	41,7**
EASI75, % responder ^c	32,0	52,5**
Prurito NRS (≥ 4 punti di miglioramento) % responder ^{c,d}	16,4	35,5**

BARI = Baricitinib; PBO = placebo

** Statisticamente significativo rispetto al placebo con aggiustamento per molteplicità.

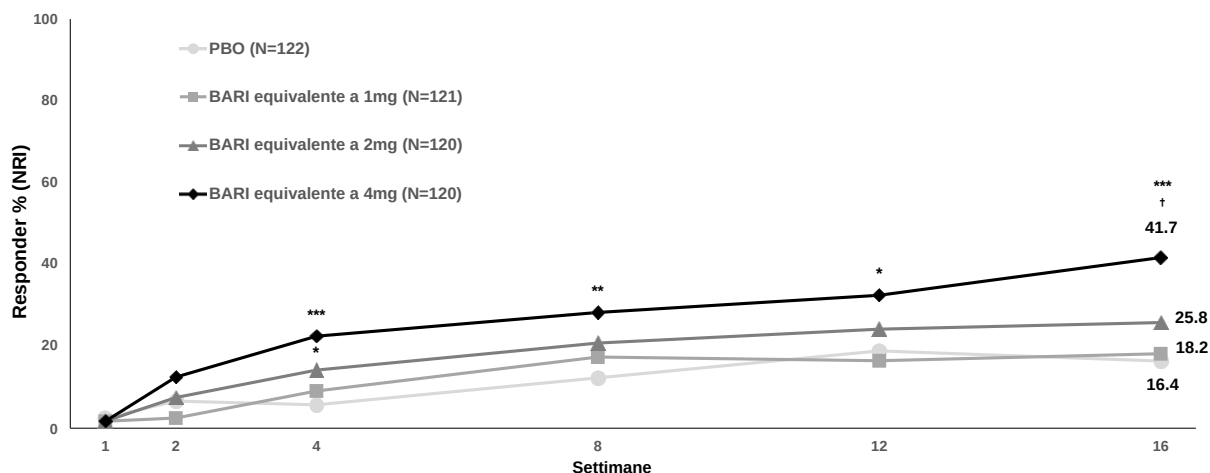
^aPopolazione Intent to Treat (ITT) (tutti i pazienti randomizzati)

^b È stato definito responder un paziente con IGA 0 o 1 ("clear" o "almost clear") con riduzione ≥ 2 punti sulla scala IGA 0-4.

^c Imputazione Non-Responder: i pazienti che hanno ricevuto "terapia di salvataggio" o con dati mancanti erano considerati non responder.

^dRisultati mostrati in un sottogruppo di pazienti eleggibili per la valutazione (pazienti di età ≥ 10 anni con prurito NRS ≥ 4 al basale, BARI 4 mg equivalente N = 62; Placebo, N = 55).

Figura 4. Andamento temporale del raggiungimento di IGA 0 o 1 con un miglioramento ≥ 2 punti nei pazienti pediatrici fino alla settimana 16



BARI=baricitinib; NRI=imputazione non-responder; PBO=placebo* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ rispetto a PBO (valore p nominale; analisi di regressione logistica); † Statisticamente significativo con aggiustamento per la molteplicità

Una percentuale significativamente maggiore di pazienti randomizzati alla dose equivalente di baricitinib 4 mg ha ottenuto un miglioramento ≥ 4 punti nell’NRS sul prurito rispetto al placebo già alla settimana 4 (aggiustato per molteplicità).

La necessità di un uso concomitante di TCS è stata ridotta, come dimostrato da una riduzione mediana della quantità in grammi di utilizzo di TCS per la dose equivalente di baricitinib 4 mg rispetto al placebo nell’arco di 16 settimane e da un numero mediano maggiore di giorni liberi da TCS per la dose equivalente di baricitinib 4 mg (25 giorni) rispetto al placebo (11 giorni) nell’arco di 16 settimane.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con baricitinib in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nell'artrite cronica idiopatica e alopecia areata (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L’efficacia di baricitinib ad un dosaggio massimo di 12 mg/giorno è stata valutata in 71 pazienti con CANDLE (dermatosi neutrofila atipica cronica associata a lipodistrofia e a temperatura elevata, $n=10$), condizioni CANDLE correlate (CANDLE-RC, $n=9$), SAVI (vasculopatia associata allo Stimolatore dei geni interferone ad esordio infantile, $n=8$), dermatomiosite giovanile (JDM, $n=5$) e sindrome di Aicardi-Goutières (AGS, $n=39$). Il totale dei pazienti per anni di esposizione (PYE) è stato 251. A causa di insufficienze metodologiche non è stato possibile trarre conclusioni definitive sull’efficacia di baricitinib in questi pazienti. Sebbene i profili di sicurezza abbiano mostrato somiglianze con le indicazioni per l’adulto, le frequenze degli eventi avversi sono state generalmente più alte. Sono state osservate tre morti nella popolazione AGS; non è chiaro se queste morti siano state correlate al trattamento con baricitinib.

L’efficacia e la sicurezza di baricitinib sono state valutate in 29 pazienti di età compresa tra 2 e < 18 anni con uveite attiva associata all'artrite idiopatica giovanile (JIA) o uveite cronica anteriore positiva agli anticorpi. I pazienti MTX-IR ($n = 10$) sono stati assegnati a baricitinib ($n = 5$) o adalimumab

(n = 5); i pazienti bDMARD-IR (n = 19) sono stati tutti assegnati a baricitinib. Baricitinib è stato somministrato al dosaggio di 2 mg una volta al giorno per i pazienti di età compresa tra 2 e < 9 anni e 4 mg una volta al giorno per i pazienti di età compresa tra 9 e < 18 anni, il dosaggio di adalimumab è stato di 20 mg (se < 30 kg) o 40 mg (se $\geq$ 30 kg) una volta ogni due settimane.

L'endpoint primario è stato la percentuale di pazienti con una diminuzione di 2 step del livello di infiammazione (cellule della camera anteriore) secondo i criteri SUN (*Standardization of Uveitis Nomenclature*, standardizzazione della nomenclatura dell'uveite) o una diminuzione a zero alla settimana 24, nell'occhio che al basale era più gravemente compromesso. Otto pazienti (33,3 %) sono stati responder a baricitinib (7 bDMARD-IR e 1 MTX-IR) ma la percentuale di risposta tra le due coorti non ha mostrato una significatività statistica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale di baricitinib, è stato osservato un aumento dell'esposizione sistemica proporzionale alla dose nel range di dosaggio terapeutico. La farmacocinetica di baricitinib è lineare rispetto al tempo.

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, baricitinib viene rapidamente assorbito con un valore t_{max} mediano di circa 1 ora (range 0,5 - 3,0 ore) ed una biodisponibilità assoluta di circa il 79% (CV = 3,94%). L'assunzione di cibo ha portato ad una diminuzione dell'esposizione fino al 14%, ad una diminuzione della C_{max} fino al 18% e ad un ritardo della t_{max} di 0,5 ore. La somministrazione con il cibo non è stata associata ad un effetto clinicamente rilevante sull'esposizione.

Distribuzione

Dopo somministrazione per infusione endovenosa il volume medio di distribuzione era 76 L, indicando una distribuzione di baricitinib nei tessuti. Baricitinib è legato per circa il 50% alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

Il metabolismo di baricitinib è mediato dal citocromo CYP3A4, con meno del 10% della dose sottoposto a biotrasformazione. Nel plasma non sono stati quantificati metaboliti. In uno studio di farmacologia clinica, baricitinib è stato eliminato prevalentemente come sostanza attiva invariata nelle urine (69%) e nelle feci (15%) e sono stati identificati solo 4 metaboliti ossidativi secondari (3 nelle urine; 1 nelle feci) rappresentando circa il 5% e l'1% della dose, rispettivamente. *In vitro*, baricitinib è un substrato di CYP3A4, OAT3, Pgp, BCRP e MATE2-K, e può essere un inibitore clinicamente rilevante del trasportatore OCT1 (vedere paragrafo 4.5). Baricitinib non è un inibitore dei trasportatori OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 e MATE2-K a concentrazioni clinicamente rilevanti.

Eliminazione

L'eliminazione renale è il principale meccanismo per la clearance di baricitinib, attraverso la filtrazione glomerulare e la secrezione attiva attraverso OAT3, Pgp, BCRP e MATE2-K. In uno studio di farmacologia clinica, circa il 75% della dose somministrata era eliminata nelle urine, mentre circa il 20% della dose era eliminata nelle feci.

La clearance media apparente (CL/F) e l'emivita nei pazienti con artrite reumatoide era di 9,42 L/ora (CV = 34,3%) e di 12,5 ore (CV = 27,4%), rispettivamente. La C_{max} e l'AUC allo stato stazionario sono 1,4 e 2,0 volte superiori, rispettivamente, nei soggetti con artrite reumatoide rispetto ai soggetti sani.

La clearance media apparente (CL/F) e l'emivita nei pazienti con dermatite atopica era di 11,2 L/ora (CV = 33,0%) e 12,9 ore (CV = 36,0%) rispettivamente. La C_{max} e l'AUC allo stato stazionario nei pazienti con dermatite atopica sono 0,8 volte rispetto a quelli con artrite reumatoide.

La clearance media apparente (CL/F) e l'emivita nei pazienti con alopecia areata è stata di 11,0 L/ora (CV = 36,0 %) e 15,8 ore (CV = 35,0%) rispettivamente. La C_{max} e AUC allo stato stazionario nei pazienti con alopecia areata sono 0,9 volte quelle viste nell'artrite reumatoide.

Compromissione renale

È stato osservato che la funzione renale influenza in modo significativo l'esposizione a baricitinib. I rapporti medi della AUC nei pazienti con compromissione renale lieve e moderata rispetto ai pazienti con funzione renale normale sono 1,41 (90% CI: 1,15 – 1,74) e 2,22 (90% CI: 1,81 - 2,73), rispettivamente. I rapporti medi della C_{max} nei pazienti con compromissione renale lieve e moderata rispetto ai pazienti con funzione renale normale sono 1,16 (90% CI: 0,92 - 1,45) e 1,46 (90% CI: 1,17 – 1,83), rispettivamente. Vedere paragrafo 4.2 per le raccomandazioni sulla dose.

Compromissione epatica

Non c'è stato alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di baricitinib nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. L'uso di baricitinib non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica severa.

Pazienti anziani

Un'età ≥ 65 anni o ≥ 75 anni non ha alcun effetto sull'esposizione a baricitinib (C_{max} e AUC).

Popolazione pediatrica

Farmacocinetica nei pazienti pediatrici con artrite idiopatica giovanile

L'emivita nei pazienti pediatrici da 2 a meno di 18 anni è stata di 8-9 ore.

Esposizione in pazienti pediatrici di peso < 30 kg e ≥ 30 kg: nei pazienti < 30 kg con un'età media e un intervallo di 8,1 (2,0-16,0) anni, la media e il CV% per AUC e C_{max} erano 381 h*ng/mL (76 %) e 62,1 ng/mL (39 %), rispettivamente. Nei pazienti ≥ 30 kg con età media e range di 14,1 (9,0 – 17,0), la media e il CV% per AUC e C_{max} erano rispettivamente 438 h*ng/ml (68 %) e 60,7 ng/ml (30 %).

Esposizione in pazienti pediatrici di peso compreso tra 10 e < 20 kg e tra 20 e < 30 kg: nei pazienti di peso compreso tra 10 e < 20 kg con un'età media e un intervallo di 5,1 (2,0-8,0) anni, la media e il CV% per AUC e C_{max} erano 458 h*ng/mL (81%) e 77,6 ng/mL (38%), rispettivamente. Nei pazienti di peso compreso tra 20 e < 30 kg con età media e range di 10,3 (6,0 – 16,0), la media e il CV% per AUC e C_{max} erano 327 h*ng/mL (66 %) e 51,2 ng/mL (22 %), rispettivamente.

Farmacocinetica nei pazienti pediatrici con dermatite atopica

L'emivita media nei pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e meno di 18 anni è stata di 13-18 ore.

Esposizione in pazienti pediatrici di peso < 30 kg e ≥ 30 kg: nei pazienti di peso < 30 kg con un'età media e un intervallo di 6,4 (2,0-11,1) anni, la media e il CV% per AUC e C_{max} erano 404 h*ng/mL (78%) e 60,4 ng/mL (28%), rispettivamente. Nei pazienti ≥ 30 kg con età media e range di 13,5 (6,2 – 17,9), la media e il CV% per AUC e C_{max} erano rispettivamente 529 h*ng/ml (102%) e 57,0 ng/ml (42%).

Esposizione in pazienti pediatrici di peso compreso tra 10 e < 20 kg e tra 20 e < 30 kg: nei pazienti di peso compreso tra 10 e < 20 kg con un'età media e un intervallo di 4,8 (2,0-6,9) anni, la media e il

CV% per AUC e C_{max} erano 467 h*ng/ml (80%) e 73,4 ng/ml (21%), rispettivamente. Nei pazienti di peso compreso tra 20 e < 30 kg con età media e intervallo di 7,5 (4,8 – 11,1), la media e il CV% per AUC e C_{max} erano 363 h*ng/ml (72%) e 52,0 ng/ml (21%), rispettivamente.

Altri fattori intrinseci

Peso corporeo, età, sesso, etnia ed origine etnica non hanno avuto un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di baricitinib nei pazienti adulti. Gli effetti medi dei fattori intrinseci sui parametri farmacocinetici (AUC e C_{max}) sono compresi generalmente entro la variabilità farmacocinetica di baricitinib inter-individuale. Pertanto, non è necessario un aggiustamento della dose in base a questi fattori del paziente.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Diminuzioni dei linfociti, eosinofili e basofili, così come una deplezione linfoide negli organi/tessuti del sistema immunitario sono stati osservati nei topi, ratti e cani. Infezioni opportunistiche correlate alla demodicosi (rognia rossa) sono state osservate nei cani a livelli di esposizione circa 7 volte l'esposizione umana.

Diminuzioni dei parametri dei globuli rossi sono stati osservati nei topi, ratti e cani a livelli di esposizione variabili da 6 a 36 volte l'esposizione umana. La degenerazione dell'accrescimento del piatto sternale è stata osservata in alcuni cani, con una bassa incidenza e anche in animali di controllo, ma con una relazione dose-effetto riguardo la gravità. Attualmente non è noto se questo sia clinicamente rilevante.

In studi di tossicologia riproduttiva effettuati su ratti e conigli, baricitinib ha dimostrato di ridurre la crescita/il peso del feto e di produrre malformazioni scheletriche (ad esposizioni di circa 10 e 39 volte l'esposizione umana, rispettivamente). In base alla AUC, non sono stati osservati effetti avversi nel feto ad esposizioni 2 volte l'esposizione umana.

In uno studio combinato sulla fertilità maschile/femminile nel ratto, baricitinib ha determinato una riduzione complessiva delle prestazioni di accoppiamento (diminuiti gli indici di fertilità e di concepimento). In ratti femmina ci sono state riduzioni del numero dei corpi lutei e dei siti di impianto, aumenti delle perdite di pre-impianti, e/o effetti avversi sulla sopravvivenza intrauterina degli embrioni. Poiché non ci sono stati effetti sulla spermatogenesi (valutati mediante istopatologia) o su cellule seminali/sperma nei ratti maschi, la riduzione complessiva delle prestazioni di accoppiamento è stata, probabilmente, il risultato di questi effetti femminili.

Baricitinib è stato rilevato nel latte di ratti in allattamento. In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale, le riduzioni del peso dei cuccioli ed una ridotta sopravvivenza post-natale sono state osservate ad esposizioni di 4 e 21 volte, rispettivamente, l'esposizione umana.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

cellulosa microcristallina
croscarmellosa sodica
magnesio stearato
mannitolo

Film di rivestimento

ferro ossido rosso (E172)
lecitina (di soia) (E322)
macrogol
polivinile alcool
talco
titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Olumiant 1 mg compresse rivestite con film

Blister in polivinilcloruro/polietilene/policlorotrifluoroetilene - alluminio in confezioni da 14 o 28 compresse rivestite con film.

Blister divisibile per dose unitaria di polivinilcloruro/alluminio/poliammide orientata - alluminio in confezioni da 28 x 1 compresse rivestite con film.

Olumiant 2 mg e 4 mg compresse rivestite con film

Blister di alluminio-policlorotrifluoroetilene/polietilene/polivinilcloruro in confezioni da 14, 28, 35, 56, 84 o 98 compresse rivestite con film.

Blister divisibile per dose unitaria di polivinilcloruro/alluminio/poliammide orientata - alluminio in confezioni da 28 x 1 o 84 x 1 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per i pazienti pediatrici che non sono in grado di deglutire le compresse intere, può essere considerata la dispersione delle compresse in acqua. Per disperdere la compressa deve essere utilizzata solo acqua. Deve essere disperso solo il numero di compresse necessarie per la dose.

- Mettere la compressa intera in un contenitore con 5-10 ml di acqua a temperatura ambiente e agitare delicatamente per disperderla. Potrebbero essere necessari fino a 10 minuti prima che la compressa si disperda in una sospensione rosa pallido torbida. Potrebbero formarsi dei depositi.
- Dopo che la compressa è stata dispersa, agitare di nuovo delicatamente e somministrare immediatamente l'intera sospensione.

- Sciacquare il contenitore con 5-10 mL di acqua a temperatura ambiente e somministrare immediatamente l'intero contenuto.

La compressa dispersa in acqua è stabile fino a 4 ore a temperatura ambiente.

Se per qualsiasi motivo non viene somministrata l'intera sospensione, non disperdere e non somministrare un'altra compressa ma attendere fino alla successiva dose programmata.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Olumiant 1 mg compresse rivestite con film

EU/1/16/1170/017

EU/1/16/1170/018

EU/1/16/1170/019

Olumiant 2 mg compresse rivestite con film

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 copresse rivestite con film

EU/1/16/1170/009

EU/1/16/1170/010

EU/1/16/1170/011

EU/1/16/1170/012

EU/1/16/1170/013

EU/1/16/1170/014

EU/1/16/1170/015

EU/1/16/1170/016

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 Febbraio 2017

Data del rinnovo più recente: 12 novembre 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di baricitinib in ogni Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'Autorità nazionale competente il contenuto ed il formato del materiale educativo, includendo i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione, e qualsiasi altro aspetto del programma.

I principali obiettivi del programma sono quelli di rendere i medici prescrittori consapevoli dei rischi associati all'uso del medicinale, e di evidenziare specifiche misure di minimizzazione del rischio da attuare prima e durante il trattamento con baricitinib.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, in ogni Stato Membro dove baricitinib è commercializzato, tutti i medici che prescriveranno baricitinib abbiano ricevuto il materiale educativo per il medico, che deve contenere:

- Il riassunto delle caratteristiche del prodotto
- Il foglio illustrativo, comprensivo della scheda di allerta per il paziente (*Patient Alert Card*)
- Una guida per gli operatori sanitari quale supporto per la consulenza del paziente
- Ulteriori schede di allerta per il paziente

La guida per gli operatori sanitari deve contenere i seguenti elementi chiave:

- dichiarazioni su indicazione e posologia fornite per rafforzare in chi deve essere usato baricitinib
- baricitinib aumenta il rischio potenziale di infezioni. I pazienti devono essere avvertiti di contattare immediatamente un medico, se compaiono segni o sintomi che fanno pensare ad un'infezione. Poiché c'è una maggiore incidenza di infezioni nella popolazione anziana e nei pazienti diabetici in generale, deve essere usata cautela nel trattamento degli anziani e dei pazienti con diabete. Nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni di età, baricitinib deve essere usato solo se non sono disponibili alternative terapeutiche adeguate
- in presenza di herpes zoster o di una qualsiasi altra infezione che non risponde al trattamento standard, l'utilizzo di baricitinib deve essere interrotto fino a risoluzione dell'evento. I pazienti non devono essere immunizzati con vaccini vivi attenuati poco prima o durante il trattamento con baricitinib
- prima di iniziare il trattamento si raccomanda che tutti i pazienti, in particolare i pazienti pediatrici, siano in regola con tutte le vaccinazioni in accordo con le attuali linee guida locali sull'immunizzazione
- prima di iniziare il trattamento con baricitinib, i medici devono sottoporre i pazienti ad uno screening per l'epatite virale. Deve essere esclusa anche la tubercolosi in fase attiva.
- l'utilizzo di baricitinib è associato a iperlipidemia; i medici devono monitorare i parametri lipidici del paziente e gestire l'iperlipidemia, se questa viene rilevata
- baricitinib aumenta il rischio di trombosi venosa ed embolia polmonare. Baricitinib deve essere usato con cautela nei pazienti con fattori di rischio noti per TVP/EP, diversi da fattori di rischio cardiovascolari o neoplasie. I pazienti devono essere istruiti a cercare subito assistenza medica se sopraggiungono segni e sintomi di TVP/PE
- c'è un rischio potenzialmente aumentato di MACE nei pazienti con alcuni fattori di rischio che utilizzano un trattamento con JAK inibitori, incluso baricitinib. Nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni, nei pazienti fumatori o che sono stati per molto tempo fumatori e nei pazienti con altri fattori di rischio cardiovascolare, baricitinib deve essere utilizzato solo se non sono disponibili alternative terapeutiche adeguate. Sono stati segnalati linfomi e altre neoplasie maligne in pazienti che assumevano JAK inibitori, incluso baricitinib. Nei pazienti di età superiore ai 65 anni, nei pazienti che sono fumatori o che lo sono stati per molto tempo o con altri fattori di rischio di neoplasia (ad es. tumore maligno in corso o anamnesi di tumore), baricitinib deve essere utilizzato solo se non sono disponibili alternative terapeutiche adeguate
- baricitinib è controindicato in gravidanza, dal momento che i dati pre-clinici hanno mostrato un ridotto sviluppo fetale e la presenza di malformazioni. I medici devono consigliare alle donne in età fertile di usare misure contraccettive durante il trattamento e per una settimana dopo la fine del trattamento. Se si considera di pianificare una gravidanza, il trattamento con baricitinib deve essere interrotto
- la finalità e l'utilizzo della scheda di allerta per il paziente.

La scheda di allerta per il paziente deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- il trattamento con baricitinib può aumentare il rischio di infezioni e di riattivazioni virali, che possono diventare gravi se non trattate.

- i segni o i sintomi di infezioni tra cui i sintomi generali, e in particolare i segni e i sintomi della tubercolosi e di Herpes zoster; inoltre, deve contenere un avvertimento per i pazienti a contattare immediatamente un medico se compaiono segni o sintomi che fanno pensare ad un'infezione
- i pazienti devono rivolgersi immediatamente a un medico se si verificano segni e sintomi di infarto miocardico o ictus
- baricitinib non deve essere assunto durante la gravidanza e le donne devono informare il medico nel caso si verifichi (o desiderino) una gravidanza
- baricitinib può causare la formazione di un coagulo di sangue nelle vene della gamba, che potrebbe potenzialmente arrivare ai polmoni: viene fornita una descrizione dei segni e sintomi insieme all'avvertimento per i pazienti di cercare immediata assistenza medica se appaiono segni e sintomi di coagulo sanguigno
- baricitinib può causare un tumore della pelle diverso dal melanoma: i pazienti devono informare il medico in caso di comparsa di nuove lesioni cutanee durante o dopo la terapia o se le lesioni esistenti cambiano aspetto
- i recapiti del medico prescrittore
- la scheda di allerta del paziente deve accompagnare il paziente in qualsiasi momento ed essere condivisa con gli altri operatori sanitari coinvolti nel trattamento.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONI PER COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 1 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Olumiant 1 mg compresse rivestite con film
baricitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa contiene 1 mg di baricitinib

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
28 x 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Da includere QR code + www.olumiant.eu

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1170/0017 (14 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1170/0018 (28 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1170/0019 (28 x 1 compresse rivestite con film)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Olumiant 1 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

BLISTER CON CALENDARIO PER COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 1 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Olumiant 1 mg compresse
baricitinib

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

Lilly

3. DATA DI SCADENZA

EXP.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

lun.
mar.
mer.
gio.
ven.
sab.
dom.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

**BLISTER DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA PER COMPRESSE RIVESTITE CON FILM
DA 1 MG**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Olumiant 1 mg compresse
baricitinib

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

Lilly

3. DATA DI SCADENZA

Exp.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONI PER COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 2 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Olumiant 2 mg compresse rivestite con film
baricitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa contiene 2 mg di baricitinib

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
35 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
84 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film
28 x 1 compresse rivestite con film
84 x 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Da includere QR code + www.olumiant.eu

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1170/001 (14 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1170/002 (28 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1170/003 (28 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1170/004 (35 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1170/005 (56 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1170/006 (84 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1170/007 (84 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1170/008 (98 compresse rivestite con film)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Olumiant 2 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

BLISTER CON CALENDARIO PER COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 2 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Olumiant 2 mg compresse
baricitinib

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

Lilly

3. DATA DI SCADENZA

EXP.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

lun.
mar.
mer.
gio.
ven.
sab.
dom.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

**BLISTER DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA PER COMPRESSE RIVESTITE CON FILM
DA 2 MG**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Olumiant 2 mg compresse
baricitinib

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

Lilly

3. DATA DI SCADENZA

Exp.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONI PER COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 4 MG****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Olumiant 4 mg compresse rivestite con film
baricitinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa contiene 4 mg di baricitinib

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 compresse rivestite con film
28 compresse rivestite con film
35 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
84 compresse rivestite con film
98 compresse rivestite con film
28 x 1 compresse rivestite con film
84 x 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Da includere QR code + www.olumiant.eu

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1170/009 (14 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1170/010 (28 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1170/011 (28 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1170/012 (35 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1170/013 (56 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1170/014 (84 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1170/015 (84 x 1 compresse rivestite con film)
EU/1/16/1170/016 (98 compresse rivestite con film)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Olumiant 4 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

BLISTER CON CALENDARIO PER COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 4 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Olumiant 4 mg compresse
baricitinib

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

Lilly

3. DATA DI SCADENZA

EXP.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

lun.
mar.
mer.
gio.
ven.
sab.
dom.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

**BLISTER DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA PER COMPRESSE RIVESTITE CON FILM
DA 4 MG**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Olumiant 4 mg compresse
baricitinib

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

Lilly

3. DATA DI SCADENZA

Exp.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Olumiant 1 mg compresse rivestite con film
Olumiant 2 mg compresse rivestite con film
Olumiant 4 mg compresse rivestite con film
baricitinib

Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, o al farmacista, o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, o al farmacista, o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Olumiant e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Olumiant
3. Come prendere Olumiant
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Olumiant
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Olumiant e a cosa serve

Olumiant contiene il principio attivo baricitinib ed appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati inibitori della Janus chinasi, che aiutano a ridurre l'infiammazione.

Artrite reumatoide

Olumiant è utilizzato per trattare gli adulti affetti da artrite reumatoide da moderata a severa, una malattia infiammatoria delle articolazioni, quando la precedente terapia non ha funzionato abbastanza bene o non è stata tollerata. Olumiant può essere utilizzato da solo o insieme ad altri medicinali, come il metotrexato.

Olumiant agisce riducendo l'attività di un enzima presente nell'organismo e chiamato 'Janus chinasi', che è coinvolto nel processo infiammatorio. Riducendo l'attività di questo enzima, Olumiant aiuta a ridurre il dolore, la rigidità e il gonfiore alle articolazioni, la stanchezza, ed aiuta a rallentare i danni alle ossa e alle cartilagini delle articolazioni. Questi effetti possono aiutare a svolgere le normali attività quotidiane e a migliorare così la qualità della vita correlata alla salute per i pazienti con artrite reumatoide.

Dermatite atopica

Olumiant è utilizzato per trattare i bambini dai 2 anni di età, gli adolescenti e gli adulti affetti da dermatite atopica da moderata a severa, anche nota come eczema atopico. Olumiant può essere usato con medicinali che si applicano sulla pelle per l'eczema o può essere usato da solo.

Olumiant agisce riducendo l'attività di un enzima presente nell'organismo chiamato 'Janus chinasi', che è coinvolto nel processo infiammatorio. Riducendo l'attività di questo enzima, Olumiant aiuta a migliorare la condizione della pelle e ridurre il prurito. Inoltre, Olumiant aiuta a migliorare i disturbi del sonno (dovuti al prurito) e la qualità di vita complessiva. Olumiant ha mostrato di migliorare i sintomi del dolore cutaneo, dell'ansia e della depressione associati alla dermatite atopica.

Alopecia areata

Olumiant è utilizzato per trattare gli adulti affetti da alopecia areata severa, una malattia autoimmune caratterizzata da infiammazione, perdita di capelli non cicatriziale sul cuoio capelluto, sul viso e talvolta su altre zone del corpo e che può essere ricorrente e progressiva.

Olumiant agisce riducendo l'attività di un enzima presente nell'organismo chiamato 'Janus chinasi', che è coinvolto nel processo infiammatorio. Riducendo l'attività di questo enzima, Olumiant aiuta a far ricrescere i capelli sul cuoio capelluto, il viso e altre aree del corpo impattate dalla patologia.

Artrite idiopatica giovanile poliarticolare, artrite associata ad entesite e artrite psoriasica giovanile

Olumiant è usato per il trattamento dell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare attiva, una malattia infiammatoria delle articolazioni, nei bambini di età pari o superiore a 2 anni.

Olumiant è anche usato per il trattamento dell'artrite attiva correlata all'entesite, una malattia infiammatoria delle articolazioni e dei punti in cui i tendini si uniscono all'osso, nei bambini di età pari o superiore a 2 anni.

Olumiant è anche usato per il trattamento dell'artrite psoriasica giovanile attiva, una condizione che è una malattia infiammatoria delle articolazioni spesso accompagnata da psoriasi, nei bambini di età pari o superiore a 2 anni.

Olumiant può essere usato da solo o insieme al metotrexato.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Olumiant

Non prenda Olumiant

- se è allergico a baricitinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se è in corso o sospetta una gravidanza.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima e durante il trattamento con Olumiant se:

- ha più di 65 anni. I pazienti di età pari o superiore a 65 anni possono essere maggiormente a rischio di infezioni, problemi cardiaci inclusi infarto e alcuni tipi di tumore. Il medico discuterà con lei se Olumiant è appropriato per lei
- ha un'infezione, o se ha spesso infezioni. Informi il medico se ha sintomi quali febbre, ferite, si sente più stanco del solito o ha problemi ai denti poiché questi possono essere segni di infezione. Olumiant può ridurre le capacità dell'organismo di combattere le infezioni e può causare un peggioramento di un'infezione esistente o aumentare la probabilità di contrarre una nuova infezione. Se ha il diabete o ha più di 65 anni può avere una maggiore possibilità di contrarre infezioni
- ha, o ha avuto in precedenza, la tubercolosi. Prima di prendere Olumiant può essere necessario effettuare esami per la tubercolosi. Informi il medico se durante il trattamento con Olumiant ha tosse persistente, febbre, sudorazione notturna e perdita di peso, in quanto questi possono essere segni di tubercolosi
- ha avuto una infezione da herpes (herpes zoster - fuoco di Sant'Antonio), perché Olumiant può permetterne la ricomparsa. Informi il medico se durante il trattamento con Olumiant ha un'eruzione cutanea dolorosa con comparsa di bolle, in quanto questi possono essere segni di herpes zoster
- ha, o ha avuto in precedenza epatite di tipo B o C
- deve sottoporsi a vaccinazione. Durante l'utilizzo di Olumiant non le deve essere somministrato alcun vaccino (vivo)

- ha o ha avuto un tumore, fuma o ha fumato in passato, perché il medico discuterà con lei se Olumiant è appropriato per lei
- ha problemi al fegato
- ha o ha avuto problemi cardiaci, perché il medico discuterà con lei se Olumiant è appropriato per lei
- ha precedentemente avuto coaguli di sangue nelle vene delle gambe (trombosi venosa profonda) o dei polmoni (embolia polmonare), o se ha un rischio maggiore di svilupparlo (ad esempio: se ha subito un intervento chirurgico importante di recente, se usa contraccettivi ormonali\terapia ormonale sostitutiva o se le viene diagnosticato un difetto della coagulazione in lei o nei suoi parenti stretti). Il medico discuterà con lei se Olumiant è appropriato per lei. Informi il medico se avverte un'improvvisa mancanza di respiro o difficoltà a respirare, dolore toracico o dolore alla parte superiore della schiena, gonfiore della gamba o del braccio, dolore o dolorabilità alle gambe o arrossamento o scolorimento della gamba o del braccio poiché questi possono essere segni della presenza di coaguli di sangue nelle vene
- ha avuto diverticolite (un tipo di infiammazione dell'intestino crasso) o ulcere dello stomaco o dell'intestino (vedere paragrafo 4)
- nei pazienti che assumevano Olumiant è stato osservato un tumore della pelle diverso dal melanoma. Il medico può raccomandarle di sottoporsi a regolari esami della pelle durante l'assunzione di Olumiant. In caso di comparsa di nuove lesioni cutanee durante o dopo la terapia o se le lesioni esistenti cambiano aspetto, informi il medico.

Lei deve immediatamente informare un medico se nota uno dei seguenti eventi avversi gravi:

- respiro sibilante
- forte capogiro o leggera confusione mentale
- gonfiore di labbra, lingua o gola
- orticaria (sensazione di prurito, eruzione cutanea)
- forte dolore addominale accompagnato in particolare da febbre, nausea e vomito
- forte dolore o costrizione toracica (che può diffondersi a braccia, mascella, collo, schiena)
- fiato corto
- sudorazione fredda
- debolezza unilaterale al braccio e/o alla gamba
- biassicamento

Prima di iniziare a prendere Olumiant, o durante il trattamento, può essere necessario effettuare gli esami del sangue, per verificare se ha un basso numero di globuli rossi (anemia), un basso numero di globuli bianchi (neutropenia o linfopenia), un alto contenuto di grassi nel sangue (colesterolo) o alti livelli degli enzimi del fegato, al fine di garantire che il trattamento con Olumiant non provochi problemi.

Bambini e adolescenti

Se possibile, i bambini e gli adolescenti devono essere in regola con tutte le vaccinazioni prima di usare Olumiant.

Non dia questo medicinale a bambini di età inferiore ai 2 anni.

Non dia questo farmaco a bambini e adolescenti con alopecia areata di età inferiore ai 18 anni, perché non ci sono informazioni su come funziona in questa malattia.

Altri medicinali e Olumiant

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, prima di prendere Olumiant informi il medico o il farmacista se sta assumendo qualsiasi altro medicinale come:

- probenecid (per la gotta), dal momento che questo medicinale può aumentare i livelli di Olumiant nel sangue. Se sta assumendo probenecid, la dose raccomandata di Olumiant per gli adulti è 2 mg una volta al giorno e per i bambini ed adolescenti la dose deve essere ridotta della metà.
- medicinali anti-reumatici per via iniettabile.
- medicinali iniettabili che deprimono il sistema immunitario, incluse le cosiddette terapie target (anticorpi) biologiche
- medicinali che sono utilizzati per controllare la risposta immunitaria dell'organismo, come azatioprina, tacrolimus o ciclosporina.
- altri medicinali che appartengono al gruppo degli inibitori della Janus chinasi.
- medicinali che possono aumentare il rischio di diverticolite come ad esempio medicinali antinfiammatori non steroidei (usati di solito nel trattamento di affezioni dolorose e/o infiammatorie a livello di muscoli o articolazioni) e/o oppioidi (usati nel trattamento del dolore intenso), e/o corticosteroidi (di solito usati nel trattamento di affezioni infiammatorie) (vedere paragrafo 4)
- medicinali per il trattamento del diabete o se ha il diabete. Il medico può decidere se ha bisogno di ridurre la dose di medicinali antidiabetici durante l'assunzione di Olumiant.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza o se sta allattando con latte materno, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Utilizzi un metodo di contraccezione efficace per evitare una gravidanza durante il trattamento con Olumiant e per almeno una settimana dopo l'ultimo trattamento con Olumiant. È necessario informare il medico in caso di gravidanza dal momento che Olumiant non deve essere usato durante la gravidanza.

Non prenda Olumiant durante l'allattamento al seno dal momento che non è noto se questo medicinale passi nel latte materno. Insieme al medico deve decidere se allattare o utilizzare Olumiant. Non può fare entrambe le cose.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Olumiant non ha effetto sulla capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari.

Olumiant contiene sodio

Questa medicina contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

3. Come prendere Olumiant

Il trattamento deve essere iniziato da un medico esperto nella diagnosi e nel trattamento della sua condizione. Prenda sempre questo medicinale esattamente come il medico o il farmacista le ha detto. Verifichi con il medico o il farmacista se ha dubbi.

Adulti con artrite reumatoide, dermatite atopica e alopecia areata

La dose raccomandata è di 4 mg una volta al giorno. Il medico può prescrivere una dose più bassa, ossia 2 mg una volta al giorno, soprattutto se lei ha più di 65 anni di età o se presenta un rischio aumentato di contrarre infezioni, coaguli di sangue, eventi cardiovascolari maggiori o tumore.

Se il medicinale sta funzionando bene, il medico può decidere di ridurre la dose.

Se ha una funzione renale ridotta, la dose raccomandata di Olumiant è 2 mg una volta al giorno.

Uso nei bambini e negli adolescenti

La dose raccomandata è di 4 mg una volta al giorno per i pazienti di peso ≥ 30 kg. Per i pazienti di peso compreso tra 10 kg e < 30 kg la dose raccomandata è di 2 mg una volta al giorno.

Se ha una funzionalità renale ridotta, la dose raccomandata di Olumiant deve essere ridotta della metà.

Per i pazienti pediatrici che non sono in grado di deglutire le compresse intere, le compresse possono essere disperse in acqua:

- Mettere la compressa intera in un contenitore con 5-10 ml di acqua a temperatura ambiente e agitare delicatamente per disperdere (rompere) la compressa. Potrebbero essere necessari fino a 10 minuti prima che la compressa si disperda in una sospensione rosa pallido torbida. Potrebbero formarsi dei depositi.
- Dopo che la compressa è stata dispersa, agitare di nuovo delicatamente e quindi deglutire immediatamente la miscela
- Sciacquare il contenitore con 5-10 ml di acqua a temperatura ambiente agitando e deglutire immediatamente la miscela per garantire l'assunzione della dose completa.

Per disperdere la compressa deve essere utilizzata solo acqua.

Dopo che la compressa è stata dispersa in acqua, può essere utilizzata fino a 4 ore se tenuta a temperatura ambiente.

Se una compressa viene dispersa in acqua e viene assunta solo una parte della dose dispersa, attendere fino al giorno successivo per assumere la successiva dose programmata.

Metodo di somministrazione

Olumiant viene assunto per via orale. Deglutisca la compressa con l'aiuto di un bicchiere d'acqua.

Può prendere le compresse con o senza cibo. Per aiutarla a ricordare di prendere Olumiant, può trovare più facile prenderlo alla stessa ora ogni giorno.

Se prende più Olumiant di quanto deve

Se prende più Olumiant di quanto deve, contatti il medico. È possibile avere alcuni degli effetti indesiderati descritti nella sezione 4.

Se dimentica di prendere Olumiant

- Se dimentica una dose, la prenda non appena lo ricorda.
- Se dimentica una dose per tutto il giorno, salti la dose dimenticata e prenda solo una singola dose il giorno seguente come previsto.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Olumiant

Non interrompa il trattamento con Olumiant a meno che non sia il medico a dirle di farlo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Eventi avversi gravi

Infezione, come Herpes Zoster (fuoco di Sant'Antonio) e infezione polmonare, che può manifestarsi fino a 1 paziente su 10:

Informi il medico o cerchi immediatamente un aiuto medico se ha i seguenti sintomi, che possono essere manifestazioni di:

- fuoco di Sant'Antonio (herpes zoster): eruzione cutanea dolorosa con comparsa di vescicole e febbre (molto raro nella dermatite atopica e non comune nell'alopecia areata)
- infezione polmonare: tosse persistente, febbre, respiro corto e stanchezza (non comune nella dermatite atopica e nell'alopecia areata)

Infezione polmonare grave ed herpes zoster grave sono stati non comuni

Altri effetti indesiderati

Molto comuni (possono manifestarsi in più di 1 paziente su 10)

- infezioni di gola e naso
- livelli elevati di grassi nel sangue (colesterolo) rilevati mediante esami del sangue

Comuni (possono manifestarsi fino a 1 paziente su 10)

- herpes labiali (herpes simplex)
- infezione che provoca mal di stomaco o diarrea (gastroenterite)
- infezione urinaria
- elevato numero di piastrine (cellule coinvolte nella coagulazione del sangue), rilevato mediante esami del sangue (non comune nella dermatite atopica e alopecia areata)
- mal di testa
- sensazione di malessere allo stomaco (nausea, non comune nella dermatite atopica)
- dolore allo stomaco (non comune nell'alopecia areata)
- enzimi del fegato aumentati, rilevati mediante esami del sangue (non comune nella dermatite atopica)
- eruzione cutanea
- acne (non comune nell'artrite reumatoide)
- aumento dell'enzima chiamato creatininchinasi, rilevato mediante esame del sangue (non comune nell'artrite reumatoide)
- infiammazione (gonfiore) dei follicoli dei capelli in particolare nella regione del cuoio capelluto associata con la ricrescita dei capelli (osservato nell'alopecia areata)

Non comuni (possono manifestarsi fino a 1 paziente su 100)

- basso numero dei globuli bianchi (neutrofili) nel sangue, rilevato mediante esami del sangue
- livelli elevati di grassi nel sangue (trigliceridi) rilevati mediante esami del sangue
- alti livelli di enzimi epatici, rilevati da analisi del sangue (comune nell'alopecia areata)
- aumento di peso
- gonfiore del viso
- orticaria
- coaguli di sangue nei vasi dei polmoni
- coagulo di sangue nelle vene delle gambe o della pelvi, chiamata trombosi venosa profonda (TVP)
- diverticolite (infiammazione dolorosa di piccole tasche che si formano nella parete intestinale)

Bambini e adolescenti

- **Artrite idiopatica giovanile poliarticolare, artrite associata ad entesite e artrite psoriasica giovanile:** in uno studio sui bambini di età pari o superiore a 2 anni con artrite idiopatica giovanile poliarticolare, artrite correlata ad entesite e artrite psoriasica giovanile, il mal di testa è stato molto comune, il basso numero di globuli bianchi e i coaguli di sangue nei polmoni sono stati comuni (1 bambino su 82).

- **Dermatite atopica pediatrica:** in uno studio sui bambini di età pari o superiore a 2 anni, con dermatite atopica, gli effetti collaterali sono stati consistenti con quelli visti nei pazienti adulti con l'eccezione del basso numero di globuli bianchi (neutrofili) che è stato più comune se paragonato agli adulti.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Olumiant

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sulla scatola dopo 'EXP'/'Scad.'. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Olumiant

- Il principio attivo è baricitinib. Ogni compressa contiene 1, 2 o 4 milligrammi di baricitinib.
- Gli altri componenti sono cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica (vedere paragrafo 2 "Olumiant contiene sodio"), magnesio stearato, mannitolo, ossido di ferro rosso (E172), lecitina (di soia) (E322), macrogol, alcol polivinilico, talco e titanio biossido (E171).

Descrizione dell'aspetto di Olumiant e contenuto della confezione

Olumiant 1 mg compresse rivestite con film sono di colore rosa, molto chiaro, dimensioni 6,75 mm forma rotonda, con impresso "Lilly" su di un lato e "1" sull'altro lato.

Olumiant 2 mg compresse rivestite con film sono di colore rosa chiaro, dimensioni 9 x 7,5 mm forma oblunga, con impresso "Lilly" su di un lato e "2" sull'altro lato.

Olumiant 4 mg compresse rivestite con film sono di colore rosa, dimensioni 8,5 mm forma rotonda, con impresso "Lilly" su di un lato e "4" sull'altro lato.

Le compresse sono arrotondate e presentano una rientranza ai lati per facilitarne la presa.

Olumiant 1 mg è disponibile in confezioni da 14 e 28 compresse in blister con calendario e da 28 x 1 compresse in blister divisibile per dose unitaria. Olumiant 2 mg e 4 mg sono disponibili in confezioni da 14, 28, 35, 56, 84 e 98 compresse in blister con calendario e da 28 x 1 e 84 x 1 compresse in blister divisibile per dose unitaria. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Da inserire QR code + www.olumiant.eu

Si prega di rimuovere questa parte del foglio illustrativo e di tenerla con sé.

Informazioni per i pazienti relative a OLUMIANT (baricitinib) Questo documento contiene informazioni importanti che deve conoscere prima e durante il trattamento con Olumiant. Tenga queste informazioni con lei e le condivida con gli altri operatori sanitari che l'assistono nelle cure mediche e nella terapia. Nome: _____ Nome del medico (chi ha prescritto Olumiant): _____	<u>Gravidanza:</u> • Non prenda Olumiant se è in corso una gravidanza o se sospetta una gravidanza. • Utilizzi un metodo di contraccezione efficace durante il trattamento con Olumiant (e per almeno 1 settimana dopo l'interruzione del trattamento) • Informi immediatamente il medico in caso di gravidanza (o se desidera una gravidanza) <u>Infezioni:</u> Olumiant può causare un peggioramento di una infezione esistente od aumentare la probabilità di contrarre una nuova infezione od aumentare la probabilità di una riattivazione virale. Se ha il diabete o ha più di 65 anni può avere una maggiore possibilità di contrarre infezioni. L'infezione può diventare grave se non trattata. Riferisca immediatamente al medico se ha sintomi di infezione, quali ad esempio:
--	--

Numero di telefono del medico:	• Febbre, ferite, si sente più stanco del solito o ha problemi ai denti. • Tosse persistente, sudorazione notturna e perdita di peso. Questi potrebbero essere sintomi della tubercolosi (una malattia infettiva dei polmoni). • Un'eruzione cutanea dolorosa con comparsa di bolle. Questo potrebbe essere un segno di un'infezione da herpes zoster. <u>Tumore della pelle non melanoma</u> Nei pazienti che assumono Olumiant è stato osservato un tumore della pelle diverso dal melanoma. Informi il medico se compaiono nuove lesioni cutanee durante o dopo la terapia o se le lesioni esistenti cambiano aspetto. <u>Coaguli di sangue:</u> Olumiant può causare la formazione di un coagulo di sangue nella gamba che può arrivare ai polmoni. Informi immediatamente il medico se manifesta uno dei seguenti sintomi: • Gonfiore o dolore ad una gamba o al braccio • Calore o arrossamento ad una gamba o al braccio • Comparsa inaspettata di respiro corto • Respirazione rapida • Dolore al petto <u>Infarto o ictus:</u> Informi immediatamente il medico se manifesta uno dei seguenti sintomi: • Forte dolore o costrizione al petto (che può diffondersi a braccia, mascella, collo, schiena) • Fiato corto • Sudore freddo • Debolezza unilaterale al braccio e/o alla gamba • Basciamento
--	--