

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Olumiant 1 mg pilloli miksijin b'rita
Olumiant 2 mg pilloli miksijin b'rita
Olumiant 4 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Olumiant 1 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 1 mg baricitinib.

Olumiant 2 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 2 mg baricitinib.

Olumiant 4 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 4 mg baricitinib.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Olumiant 1 mg pilloli miksijin b'rita

Pilloli tondi roża ċari ħafna, ta' 6.75 mm, imnaqqxa b'"Lilly" fuq naħa waħda u "1" fuq in-naħa l-oħra.

Olumiant 2 mg pilloli miksijin b'rita

Pilloli roża ċari, tawwalin 9 x 7.5 mm, imnaqqxa b'"Lilly" fuq naħa waħda u "2" fuq in-naħa l-oħra.

Olumiant 4 mg pilloli miksijin b'rita

Pilloli roża medju, tondi ta' 8.5 mm, imnaqqxa b'"Lilly" fuq naħa waħda u "4" fuq in-naħa l-oħra.

Il-pilloli fihom għafsa fuq kull naħa.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Artrite rewmatojd

Baricitinib huwa indikat għat-trattament ta' artrite rewmatojd attiva minn moderata sa severa f'pazjenti adulti li rrispondew b'mod inadegwat, jew li huma intolleranti għal medicina jew mediċini antirewmatiċi li jimmodifikaw il-marda (DMARDs- *disease-modifying anti-rheumatic drugs*). Baricitinib jista' jintuża

bħala monoterapija jew flimkien ma' methotrexate (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 5.1 għal dejta disponibbli dwar kombinazzjonijiet differenti).

Dermatite atopika

Baricitinib huwa indikat għat-trattament ta' dermatite atopika minn moderata sa severa f'pazjenti adulti u pedjatriċi b'età minn sentejn 'il fuq li huma kandidati għal terapija sistemika.

Alopeċja areata

Baricitinib huwa indikat għat-trattament ta' alopeċja areata severa f'pazjenti adulti (ara sezzjoni 5.1).

Artrite idjopatika ġovanili

Baricitinib huwa indikat għat-trattament ta' artrite idjopatika ġovanili f'pazjenti t'età ta' sentejn u 'l fuq li precedentement rrispondew b'mod inadegwat jew li kienu intolleranti għal wiehed jew aktar mid-DMARDs konvenzjonali sintetici jew bijoloġiċi:

- Artrite idjopatika ġovanili poliartikulari (fattur ta' rewmatojd poliartikulari pożittiv [RF+] jew negattiv [RF-], oligoartikulari estiż),
- Artrite marbuta ma' entesite, u
- Artrite psorjatika ġovanili.

Baricitinib jista' jintuza bħala monoterapija jew flimkien ma' methotrexate.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda minn tobbja b'esperjenza fid-dijanjozi u t-trattament ta' kondizzjonijiet li għalihom huwa indikat dan il-prodott mediċinali.

Pożoloġija

Artrite rewmatojd

Id-doża rrakkomandata ta' baricitinib hija 4 mg darba kuljum. Hija rrakkomandata doża ta' 2 mg darba kuljum għal pazjenti b'riskju ogħla ta' tromboemboliżmu fil-vini (VTE- *venous thromboembolism*), avvenimenti kardjovaskulari avversi maġġuri (MACE – *major adverse cardiovascular events*) u tumuri malinni, għal pazjenti b'età ta' ≥ 65 sena u għal pazjenti bi storja ta' infezzjonijiet kroniċi jew rikurrenti (ara sezzjoni 4.4). Tista' tiġi kkunsidrata doża ta' 4 mg darba kuljum għal pazjenti li ma kisbux kontroll adegwat tal-attività tal-marda bid-doża ta' 2 mg darba kuljum. Wiehed għandu jikkunsidra doża ta' 2 mg darba kuljum għal pazjenti li kisbu kontroll sostnut tal-attività tal-marda b'4 mg darba kuljum u huma eliġibbli għal tnaqqis fid-doża (ara sezzjoni 5.1).

Dermatite atopika

Adulti

Id-doża rrakkomandata ta' baricitinib hija 4 mg darba kuljum. Hija rrakkomandata doża ta' 2 mg darba kuljum għal pazjenti b'riskju ogħla ta' VTE, MACE u tumuri malinni, għal pazjenti b'età ta' ≥ 65 sena u għal pazjenti bi storja ta' infezzjonijiet kroniċi jew rikurrenti (ara sezzjoni 4.4). Tista' tiġi kkunsidrata doża ta' 4 mg darba kuljum għal pazjenti li ma kisbux kontroll adegwat tal-attività tal-marda bid-doża ta' 2 mg darba kuljum. Wiehed għandu jikkunsidra doża ta' 2 mg darba kuljum għal pazjenti li kisbu kontroll sostnut tal-attività tal-marda b'4 mg darba kuljum u huma eliġibbli għal tnaqqis bil-mod il-mod fid-doża (ara sezzjoni 5.1).

Baricitinib jista' jintuza bi jew minghajr kortikosteroidi topiċi. L-effikaċja ta' baricitinibista' tiżdied meta jinghata flimkien ma' kortikosteroidi topiċi (ara sezzjoni 5.1). Inibituri topiċi ta' calcineurin jistgħu jintużaw iżda dawn għandhom jintużaw biss għal partijiet sensitivi bħall-wiċċ, l-għonq, il-partijiet ġenitali u fejn il-ġilda tħokk ma' xulxin.

Wieħed għandu jikkunsidra jwaqqaf it-trattament f'pazjenti li ma wrew ebda evidenza ta' benefiċċju terapewtiku wara 8 ġimgħat ta' trattament.

Tfal u adolexxenti (b'età minn sentejn 'il fuq)

Id-doża rrakkomandata ta' baricitinib hija 4 mg darba kuljum għal pazjenti li jiżnu 30 kg jew aktar. Għal pazjenti li jiżnu 10 kg sa anqas minn 30 kg, id-doża rrakkomandata hija 2 mg darba kuljum. Tnaqqis għal nofs id-doża għandu jiġi kkunsidrat għall-pazjenti li kisbu kontroll sostnut tal-attività tal-marda bid-doża rrakkomandata u li huma eliġibbli għal tnaqqis bil-mod il-mod fid-doża.

Baricitinib jista' jintuza flimkien ma' kortikosteroidi topiċi jew minghajrhom. Jistgħu jintużaw inibituri topiċi ta' calcineurin iżda dawn għandhom jintużaw biss għal partijiet sensitivi bħall-wiċċ, l-għonq, il-partijiet ġenitali u fejn il-ġilda tħokk ma' xulxin.

Wieħed għandu jikkunsidra jwaqqaf it-trattament f'pazjenti li ma wrew ebda evidenza ta' benefiċċju terapewtiku wara 8 ġimgħat ta' trattament.

Alopeċja areata

Id-doża rrakkomandata ta' baricitinib hija 4 mg darba kuljum. Hija rrakkomandata doża ta' 2 mg darba kuljum għal pazjenti b'riskju ogħla ta' VTE, MACE u tumuri malinni, għal pazjenti b'età ta' ≥ 65 sena u għal pazjenti bi storja ta' infezzjonijiet kroniċi jew rikurrenti (ara sezzjoni 4.4). Tista' tiġi kkunsidrata doża ta' 4 mg darba kuljum għal pazjenti li ma kisbux kontroll adegwat tal-attività tal-marda bid-doża ta' 2 mg darba kuljum. Wieħed għandu jikkunsidra doża ta' 2 mg darba kuljum għal pazjenti li kisbu kontroll sostnut tal-attività tal-marda b'4 mg darba kuljum u huma eliġibbli għal tnaqqis bil-mod il-mod fid-doża (ara sezzjoni 5.1).

Ladarba jkun intlaħaq rispons stabbli, huwa rrakkomandat li t-trattament jitkompli għal tal-anqas diversi xhur, sabiex tiġi evitata rikaduta. Il-benefiċċju u r-riskju tat-trattament għandhom jiġu evalwati mill-ġdid f'intervalli regolari fuq bażi individwali.

Wieħed għandu jikkunsidra jwaqqaf it-trattament f'pazjenti li ma juru l-ebda evidenza ta' benefiċċju terapewtiku wara 36 ġimgħa ta' trattament.

Artrite idjopatika ġovanili (minn sentejn sa inqas minn 18 -il sena)

Id-doża rrakkomandata ta' baricitinib hija ta' 4 mg darba kuljum għal pazjenti li jiżnu 30 kg jew iżjed. Għal pazjenti li jiżnu 10 kg sa inqas minn 30 kg, id-doża rrakkomandata hija ta' 2 mg darba kuljum.

Wieħed għandu jikkunsidra jwaqqaf it-trattament f'pazjenti li ma juru l-ebda evidenza ta' benefiċċju terapewtiku wara 12 -il ġimgħa ta' trattament.

Meta jinbeda t-trattament

It-trattament m'għandux jinbeda f'pazjenti b'għadd assolut ta' limfoċiti (ALC, *absolute lymphocyte count*) li huwa anqas minn 0.5×10^9 ċelluli/L, għadd assolut ta' newtrofili (ANC, *absolute neutrophil count*) anqas minn 1×10^9 ċellula/L, jew li għandhom valur ta' emoglobina anqas minn 8 g/dL. It-trattament jista' jinbeda ladarba l-valuri jitjiebu aktar minn dawn il-limiti (ara sezzjoni 4.4).

Tnaqqis fid-doża

F'pazjenti li qed jieħdu inibituri qawwijin tat-Trasportatur tal-Anjoni Organiċi 3 (OAT 3 - *Organic Anion Transporter 3*), bħal probenecid jew bi tneħhija tal-kreatinina bejn 30 u 60 mL/min, id-doża rrakkomandata għandha titnaqqas bin-nofs għal pazjenti pedjatriċi u d-doża rrakkomandata hija ta' 2 mg għall-pazjenti adulti.

It-teħid flimkien ma' inibituri OAT3

Id-doża rrakkomandata hija ta' 2 mg darba kuljum f'pazjenti adulti li qed jieħdu inibituri qawwijin ta' OAT 3, bħal probenecid (ara sezzjoni 4.5). F'pazjenti pedjatriċi li qed jieħdu inibituri OAT3 qawwijin bħal probenecid, id-doża rrakkomandata ta' baricitinib għandha titnaqqas bin-nofs.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

Id-doża rrakkomandata hija ta' 2 mg darba kuljum f'pazjenti adulti bi tneħhija tal-kreatinina bejn 30 u 60 mL/min. F'pazjenti pedjatriċi bi tneħhija tal-kreatinina bejn 30 u 60 mL/min, id-doża rrakkomandata ta' baricitinib għandha titnaqqas bin-nofs. Baricitinib mhuwiex rrakkomandat biex jintuża f'pazjenti bi tneħhija tal-kreatinina ta' < 30 mL/min (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment epatiku

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-fwied. Baricitinib mhuwiex irrakkomandat biex jintuża f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Anzjani

Esperjenza klinika f'pazjenti b'età ta' ≥ 75 sena hija limitata ħafna.

Popolazzjoni pedjatrika (inqas minn sentejn)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' baricitinib fit-tfal inqas minn sentejn ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli. Ara sezzjoni 4.2 aktar 'il fuq għal informazzjoni dwar pożoloġija fi tfal b'età minn sentejn 'il fuq.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' baricitinib fit-tfal inqas minn 18 -il sena b'alopecija areata ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu mill-ħalq.

Baricitinib għandu jittieħed darba kuljum mal-ikel jew mingħajru u jista' jittieħed fi kwalunkwe ħin tal-gurnata.

Tehid alternattiv għal tfal b'artrite idjopatika govanili

Għal pazjenti pedjatriċi li mhumiex kapaċi jibilgħu l-pilloli sħaħ, jista' jiġi kkunsidrat li l-pilloli jinxterdu fl-ilma. Ilma biss għandu jintuża sabiex ixxerred il-pillola. Għandhom jinxterdu biss in-numru ta' pilloli meħtieġa għad-doża.

Jekk għal kwalunkwe raġuni ma tingħatax is-suspensjoni kollha, ixxerridx u taġhti pillola oħra iżda stenna għad-doża skedata li jmiss.

Għal istruzzjonijiet dwar it-tixrid tal-prodott mediċinali qabel l-għoti, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Tqala (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Baricitinib għandu jintuża biss jekk ma jkunx disponibbli trattament alternattiv xieraq f'pazjenti:
-65 sena t'età jew ikbar
-pazjenti b'passat mediku ta' mard kardjovaskulari aterosklerotiku jew fatturi ta' riskju kardjovaskulari oħra (bħal nies li preżentement ipejpu jew li fil-passat għamlu żmien twil ipejpu)
-pazjenti b'fatturi ta' riskju għal tumuri malinni (eż. tumuri malinni fil-preżent jew passat mediku ta' tumuri malinni)

L-użu ta' inibituri JAK f'pazjenti ta' 65 sena u iżjed

Meta wieħed jikkunsidra ż-zieda fir-riskju ta' MACE, tumuri malinni, infezzjonijiet serji u mwiet minn kull kawża f'pazjenti ta' 65 sena u iżjed, kif osservat f'studju kbir magħmul b'mod arbitrarju ta' tofacitinib (inibitur ieħor ta' JAK), baricitinib għandu jintuża biss f'dawn il-pazjenti jekk ma jkunx disponibbli trattament xieraq alternattiv.

Infezzjonijiet

Ġew irrapportati infezzjonijiet serji u xi kultant fatali f'pazjenti li rċevew inibituri oħra ta' JAK.

Baricitinib huwa assoċjat ma' zieda fir-rata ta' infezzjonijiet bħal infezzjonijiet fin-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs meta mqabbel mal-placebo (ara sezzjoni 4.8). Fl-istudji kliniċi ta' artrite rewmatoid, l-għoti flimkien ma' methotrexate wassal għal zieda fil-frekwenza ta' infezzjonijiet meta mqabbel ma' monoterapija b'baricitinib.

Ir-riskji u l-benefiċċji tat-trattament għandhom jitqiesu b'attenzjoni qabel ma jinbeda baricitinib f'pazjenti b'infezzjonijiet attivi, kroniċi jew rikurrenti (ara sezzjoni 4.2). Jekk tiżviluppa infezzjoni, il-pazjent għandu jiġi mmoritorjat b'attenzjoni u t-terapija għandha titwaqqaf b'mod temporanju jekk il-pazjent ma jkunx qed jirrispondi għal terapija standard. It-trattament m'għandux jerga' jinbeda sakemm tghaddi l-infezzjoni.

Peress li hemm incidenza oghla ta' infezzjonijiet fl-anzjani u fil-popolazzjonijiet dijabetiċi in ġenerali, wieħed għandu juża l-kawtela fit-trattament tal-anzjani u f'pazjenti bid-dijabete. F'pazjenti li għandhom iżjed minn 65 sena, baricitinib għandu jintuża biss jekk ma jkunx disponibbli trattament xieraq alternattiv.

Tuberkulozi

Il-pazjenti għandhom jiġu eżaminati għat-tuberkulozi (TB, *tuberculosis*) qabel ma tinbeda t-terapija. Baricitinib m'għandux jingħata lill-pazjenti b'TB attiva. Għandha titqies terapija kontra t-TB qabel ma jinbeda t-trattament f'pazjenti b'TB latenti li ma tkunx ġiet ittrattata qabel.

Anormalijtajiet ematoloġiċi

Għadd Assolut ta' Newtrofili (ANC) < 1×10^9 ċellula/L, Għadd Assolut ta' Limfoċiti (ALC) < 0.5×10^9 ċelluli/L, u emoglobina < 8 g/dL ġew irrappurtati fil-provi kliniċi.

It-trattament m'għandux jinbeda, jew għandu jitwaqqaf b'mod temporanju, f'pazjenti b'ANC < 1×10^9 ċellula/L, ALC < 0.5×10^9 ċelluli/L jew emoglobina < 8 g/dL li jiġu osservati waqt immaniġġjar ta' rutina tal-pazjenti (ara sezzjoni 4.2).

Ir-riskju ta' limfoċitozi jiżdied f'pazjenti anzjani b'artrite rewmatoid. Ġew irrappurtati każijiet rari ta' disturbi limfoproliferattivi.

Riattivazzjoni virali

Ir-riattivazzjoni virali, inkluż każijiet ta' riattivazzjoni tal-virus tal-erpete (eż., erpete zoster, erpete simplex) ġiet irrappurtata fi provi kliniċi (ara sezzjoni 4.8). Fl-istudji kliniċi ta' artrite rewmatoid, erpete zoster kienet irrappurtata b'mod aktar komuni f'pazjenti ≥ 65 sena li qabel kienu ġew ittrattati b'DMARDs konvenzjonali kemm dawk bijoloġiċi u kemm dawk sintetiċi. Jekk pazjent jiżviluppa erpete zoster, it-trattament b'Olumiant għandu jitwaqqaf b'mod temporanju sakemm l-episodju jgħaddi.

Għandu jsir eżami għal epatite virali skont il-linji gwida kliniċi qabel tinbeda terapija b'baricitinib. Pazjenti bi xhieda ta' infezzjoni attiva tal-epatite B jew C ġew esklużi mill-provi kliniċi. Il-pazjenti li kienu pożittivi għall-antikorp tal-epatite C iżda negattivi għall-RNA tal-virus tal-epatite C, thallew jippartecipaw. Pazjenti b'antikorp tas-superfiċje tal-epatite B u antikorp tal-qalba tal-epatite B, mingħajr antiġen tas-superfiċje tal-epatite B, ukoll thallew jippartecipaw; pazjenti b'hal dawn għandhom jiġu mmonitorjati għall-espressjoni tad-DNA tal-virus tal-epatite B (HBV, *hepatitis B virus*). Jekk tinstab DNA ta' HBV, għandu jiġi kkonsultat speċjalista tal-fwied biex jiddeċiedi jekk huwiex meħteġ li jitwaqqaf it-trattament.

Tilqim

Ma hija disponibbli l-ebda dejta dwar ir-rispons għat-tilqim b'vaċċin ħaj f'pazjenti li jkunu qed jirċievu baricitinib. L-użu flimkien ma' vaċċin ħaj, attenwat, waqt jew eżatt qabel terapija b'baricitinib mhux rakkomandat. Qabel ma jinbeda t-trattament, huwa rakkomandat li l-pazjenti kollha, u b'mod partikulari pazjenti pedjatriċi, jkunu ħadu t-tilqim kollu meħtieġ skont il-linji gwida kurrenti ta' immunizzazzjoni.

Lipidi

Ġew irrappurtati żidiet li jiddependu mid-doża fil-parametri tal-lipidi fid-demm f'pazjenti pedjatriċi u adulti ttrattati b'baricitinib (ara sezzjoni 4.8). Żidiet fil-kolesterol bil-lipoproteina ta' densità baxxa (LDL-*low density lipoprotein*) naqsu għal-livelli ta' qabel it-trattament b'rispons għal terapija bi statin fl-adulti. Kemm f'pazjenti pedjatriċi kif ukoll adulti, il-parametri tal-lipidi għandhom jiġu stmati madwar 12-il ġimgħa wara li tinbeda t-terapija u wara dan il-pazjenti għandhom jiġu mmaniġġjati skont il-linji gwida kliniċi internazzjonali għal iperlipidemija.

Żidiet fit-transaminase epatiku

Ġew irrappurtati żidiet fl-alanine transaminase (ALT) u fl-aspartate transaminase (AST) fid-demm li kienu dipendenti mid-doża f'pazjenti ttrattati b'baricitinib (ara sezzjoni 4.8).

Ġew irrappurtati żidiet ALT u AST għal ≥ 5 u ≥ 10 x aktar mill-ogħla limitu tan-normal (ULN, *upper limit of normal*) fi provi kliniċi. Fl-istudji kliniċi ta' artrite rewmatoid, l-għoti flimkien ma' methotrexate wassal

għal żieda fil-frekwenza ta' żidiet fit-transaminase epatiku meta mqabbel ma' monoterapija b'baricitinib (ara sezzjoni 4.8).

Jekk jiġu osservati żidiet fl-ALT jew fl-AST waqt l-immanigġjar ta' rutina tal-pazjent u tiġi ssuspettata ħsara fil-fwied ikkagunata mill-medicina, it-ttrattament għandu jitwaqqaf b'mod temporanju sakemm tiġi eskluża din id-dijanjozi.

Tumuri malinni

Prodotti mediċinali immunomodulatorji jistgħu jżidu r-riskju ta' tumuri malinni inkluż limfoma. Limfoma u tumuri malinni ġew irrapportati f'pazjenti li rievew inibituri ta' JAK, inkluż baricitinib.

F'studju kbir ikkontrollat b'mod attiv u magħmul b'mod arbitrarju ta' tofacitinib (inibitur ieħor ta' JAK) f'pazjenti b'artrite rewmatoid li għandhom 50 sena u iżjed u b'mill-inqas fattur ta' riskju kardjovaskulari addizzjonali wieħed, ġiet osservata rata ogħla ta' tumuri malinni, speċjalment kanċer tal-pulmun, limfoma u kanċer tal-ġilda li mhux melanoma (NMSC- *non-melanoma skin cancer*) b'tofacitinib meta mqabbel ma' inibituri ta' TNF.

F'pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena, pazjenti li bħalissa jpejpu jew fil-passat għamlu żmien twil ipejpu, jew b'fatturi ta' riskju oħra għal tumuri malinni (e.ż. tumuri malinni fil-preżent jew passat mediku ta' tumuri malinni), baricitinib għandu jintuża biss jekk ma jkunx disponibbli ttrattament xieraq alternattiv.

Eżaminazzjoni perijodika tal-ġilda huwa rakkomandat għall-pazjenti kollha, speċjalment dawk b'fatturi ta' riskju għal kanċer tal-ġilda.

Tromboemboliżmu fil-vini

F'studju osservazzjonali retrospettiv ta' baricitinib f'pazjenti b'artrite rewmatoid, ġiet osservata rata ogħla ta' avvenimenti tromboemboliċi fil-vini (VTE - *venous thromboembolic events*) meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati b'inibituri ta' TNF (ara sezzjoni 4.8).

F'studju kbir ikkontrollat b'mod attiv u magħmul b'mod arbitrarju ta' tofacitinib (inibitur ieħor ta' JAK) f'pazjenti b'artrite rewmatoid li għandhom 50 sena u iżjed u b'mill-inqas fattur ta' riskju kardjovaskulari addizzjonali wieħed, ġiet osservata rata ogħla dipendenti fuq id-doża ta' VTE inkluż trombozi tal-vini fil-fond (DVT - *deep venous thrombosis*) u emboliżmu pulmonari (PE - *pulmonary embolism*) b'tofacitinib meta mqabbel ma' inibituri ta' TNF.

F'pazjenti b'fatturi ta' riskju kardjovaskulari jew ta' tumuri malinni (ara wkoll sezzjoni 4.4 "Avvenimenti kardjovaskulari avversi maġġuri (MACE - *major adverse cardiovascular events*)" u "Tumuri malinni") baricitinib għandu jintuża biss jekk ma jkunx disponibbli ttrattament xieraq alternattiv.

F'pazjenti b'fatturi ta' riskju magħrufa għal VTE minbarra fatturi ta' riskju kardjovaskulari u ta' tumuri malinni, baricitinib għandu jintuża b'kawtela. Fatturi ta' riskju għal VTE minbarra fatturi ta' riskju kardjovaskulari u ta' tumuri malinni jinkludu VTE preċedenti, pazjenti li se jagħmlu operazzjoni maġġuri, l-immobilizzazzjoni, l-użu ta' kontraċettivi kkombinati jew ta' terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni, u disturb fil-koagulazzjoni ereditarju.

B'mod perijodiku l-pazjenti għandhom jiġi evalwati mill-ġdid waqt it-ttrattament b'baricitinib biex jiġu eżaminati għal xi tibdil fir-riskju ta' VTE.

Pazjenti b'sinjali u sintomi ta' VTE għandhom jiġu evalwati minnufih u baricitinib għandu jitwaqqaf f'pazjenti b'suspett ta' VTE, irrispettivament mid-doża jew mill-indikazzjoni.

Avvenimenti avversi kardjovaskulari maġġuri (MACE)

F'studju osservazzjonali retrospettiv ta' baricitinib f'pazjenti b'artrite rewmatojd, ġiet osservata rata ogħla ta' MACE meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati b'inibituri ta' TNF.

F'studju kbir ikkontrollat b'mod attiv u maġmul b'mod arbitrarju ta' tofacitinib (inibitur ieħor ta' JAK) f'pazjenti b'artrite rewmatojd li għandhom 50 sena u iżjed u b'mill-inqas fattur ta' riskju kardjovaskulari addizzjonali wiehed, ġiet osservata rata ogħla ta' avvenimenti avversi kardjovaskulari maġġuri (MACE), definiti bħala mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku li mhuwiex fatali (MI- *myocardial infarction*) u puplesija li mhijiex fatali, b'tofacitinib (inibitur ieħor ta' JAK) meta mqabbel ma' inibituri ta' TNF.

Għalhekk, f'pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena, pazjenti li bħalissa jpejpu jew fil-passat għamlu żmien twil ipejpu, u pazjenti b'passat mediku ta' mard kardjovaskulari aterosklerotiku jew b'fatturi ta' riskju oħra kardjovaskulari, baricitinib għandu jintuża biss jekk ma jkunx disponibbli trattament xieraq alternattiv.

Monitoraġġ tal-laboratorju

Tabella 1. Kejl tal-laboratorju u gwida għall-monitoraġġ

Kejl tal-laboratorju	Azzjoni	Gwida għall-monitoraġġ
Parametri tal-lipidi	Il-pazjenti għandhom jiġu mmanigġjati skont il-linji gwida kliniċi internazzjonali għall-iperlipidemija	12-il ġimgħa wara l-bidu tat-trattament u wara dan skont il-linji gwida kliniċi internazzjonali għall-iperlipidemija
Għadd Assolut tan-Newtrofili (ANC)	It-trattament għandu jitwaqqaf jekk l-ANC jkun < 1×10^9 ċelluli/L u jista' jinbeda mill-ġdid ladarba l-ANC jerga' lura għal valur oġhla minn dan	Qabel il-bidu tat-trattament u wara dan skont l-immanigġjar ta' rutina tal-pazjent
Għadd Assolut tal-Limfoċiti (ALC)	It-trattament għandu jitwaqqaf jekk l-ALC jkun < 0.5×10^9 ċelluli/L u jista' jinbeda mill-ġdid ladarba l-ALC jerga' lura għal valur oġhla minn dan	
Emoglobina (Hb)	It-trattament għandu jitwaqqaf jekk l-Hb tkun < 8 g/dL u jista' jinbeda mill-ġdid ladarba l-Hb jerga' lura għal valur oġhla minn dan	
Transaminases epatiċi	It-trattament għandu jitwaqqaf b'mod temporanju jekk tkun issuspettata ħsara fil-fwied ikkaġunata mill-mediċina	

Prodotti mediċinali immunosoppressivi

L-ġhoti flimkien ma' DMARDs bijoloġiċi, immunomodulatori bijoloġiċi jew inibituri oħra ta' Janus kinase (JAK) mhuwiex irrakkomandat, minhabba li ma jistax jiġi eskluż ir-riskju ta' immunosoppressjoni addittiva.

F'artrite rewmatoid u artrite idjopatika ġovanili, *data* dwar l-użu ta' baricitinib ma' prodotti mediċinali immunosoppressivi potenti hlief għal methotrexate (eż., azathioprine, tacrolimus, ciclosporin) hija limitata. Wieħed għandu juża l-kawtela meta jintużaw kombinazzjonijiet bħal dawn (ara sezzjoni 4.5).

F'dermatite atopika u alopeċja areata, l-ġhoti flimkien ma' ciclosporin jew immunosoppressivi qawwijin oħra ma ġiex studjati u mhuwiex irrakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Sensittività eċċessiva

Mill-esperjenza wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, ġew irrapportati każijiet ta' sensittività eċċessiva assoċjati mal-ġhoti ta' baricitinib. Jekk ikun hemm kwalunkwe reazzjoni serja allergika jew anafilattika, it-trattament għandu jitwaqqaf minnufih.

Divertikulite

Każijiet ta' divertikulite u perforazzjoni gastrointestinali ġew irrapportati fi provi kliniċi u minn sorsi ta' wara t-tqiegħid fis-suq (ara sezzjoni 4.8). Baricitinib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'mard divertikulari u speċjalment f'pazjenti ttrattati kronikament b'prodotti mediċinali konkomitanti assoċjati ma' riskju miżjud ta' divertikulite: prodotti antinfjammatorji nonsterojdali, kortikosteroidi u opjojdi. Pazjenti li jkollhom sinjali u sintomi addominali ġodda għandhom jiġu evalwati minnufih għall-identifikazzjoni bikrija ta' divertikulite jew perforazzjoni gastrointestinali.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn mmol l ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Prodotti mediċinali immunosoppressivi

L-ġhoti flimkien ma' DMARDs bijoloġiċi, immunomodulatori bijoloġiċi jew inibituri oħra ta' JAK ma ġiex studjat. F'artrite reumatojda u artrite idjopatika ġovanili, l-użu ta' baricitinib ma' prodotti mediċinali immunosoppressivi potenti bħal azathioprine, tacrolimus, jew ciclosporin kien limitat fi studji kliniċi, u ma jistax jiġi eskluż ir-riskju ta' immunosoppressjoni addittiva. F' dermatite atopika u alopecija areata, l-ġhoti flimkien ma' ciclosporin jew immunosoppressivi qawwjin oħra ma ġiex studjat u mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Il-possibbiltà li prodotti mediċinali oħra jaffettwaw il-farmakokinetika ta' baricitinib

Trasportaturi

In vitro, baricitinib huwa substrat għat-trasportatur tal-anjoni organiċi (OAT, *organic anionic transporter*) 3, għall-glikoproteina P (Pgp, *P-glycoprotein*), għall-proteina ta' rezistenza tal-kanċer tas-sider (BCRP, *breast cancer resistance protein*) u għall-proteina ta' estrużjoni ta' ħafna mediċini u tossini (MATE, *multidrug and toxic extrusion*) 2-K. Fi studju farmakoloġiku kliniku, l-ġhoti ta' doża ta' probenecid (inibitur ta' OAT3 b'potenzjal ta' inibizzjoni qawwija) wassal għal żieda ta' madwar darbejn aktar fl-AUC_(0-∞) mingħajr l-ebda bidla fit-t_{max} jew fis-C_{max} ta' baricitinib. Konsegwenza ta' dan, f'pazjenti li jkunu qed jieħdu inibituri ta' OAT3 b'potenzjal ta' inibizzjoni qawwija, bħal ma huwa probenecid, id-doża rrakkomandata ta' baricitinib għandha titnaqqas bin-nofs (ara sezzjoni 4.2). Ma sar l-ebda studju farmakoloġiku kliniku b'inibituri ta' OAT3 b'potenzjal ta' inibizzjoni inqas. Il-promediċina leflunomide tinbidel malajr f' teriflunomide li huwa inibitur dgħajef ta' OAT3 u għalhekk jista' jwassal għal żieda fl-esponiment ta' baricitinib. Minħabba li ma sarux studji dedikati għall-interazzjoni, għandha tintuża attenzjoni meta leflunomide jew teriflunomide jingħataw flimkien ma' baricitinib. L-użu flimkien mal-inibituri ta' OAT3 ibuprofen u diclofenac jista' jwassal għal żieda fl-esponiment għal baricitinib, madankollu l-possibbiltà tal-inibizzjoni ta' OAT3 tagħhom hija inqas meta mqabbla ma' dik ta' probenecid u b'hekk mhijiex mistennija interazzjoni rilevanti b'mod kliniku. L-ġhoti ta' baricitinib flimkien ma' ciclosporin (inibitur ta' Pgp/BCRP) jew methotrexate (substrat ta' diversi trasportaturi inkluż OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3, u MRP4) ma wassal għall-ebda effetti ta' sinifikat kliniku fuq l-esponiment għal baricitinib.

Enzimi taċ-ċitokrom P450

In vitro, baricitinib huwa substrat tal-enzima taċ-ċitokrom P450 (CYP, *cytochrome P450*) 3A4 għalkemm anqas minn 10% tad-doża tiġi metabolizzata permezz ta' ossidazzjoni. Fi studji farmakoloġiċi kliniċi, l-ġhoti ta' baricitinib flimkien ma' ketoconazole (inibitur qawwi ta' CYP3A) ma' wassal għall-ebda effett ta' sinifikat kliniku fuq il-PK ta' baricitinib. L-ġhoti ta' baricitinib flimkien ma' fluconazole (inibitur moderat ta' CYP3A/CYP2C19/CYP2C9) jew rifampicin (induttur qawwi ta' CYP3A) ma' wassal għall-ebda bidliet ta' sinifikat kliniku fl-esponiment għal baricitinib.

Sustanzi li jibdlu l-pH tal-istonku

Il-fatt li l-pH tal-istonku togħla b'omeprazole ma kellu l-ebda effett ta' sinifikat kliniku fuq l-esponiment għal baricitinib.

Il-possibbiltà li baricitinib jaffettwa l-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali oħra

Trasportaturi

In vitro, baricitinib mhuwiex inibitur ta' OAT1, OAT2, OAT3, t-trasportatur ta' katjoni organiċi (OCT, *organic cationic transporter*) 2, OATP1B3, BCRP, MATE1 u MATE2-K f'konċentrazzjonijiet li huma klinikament rilevanti.. Baricitinib jista' jkun inibitur klinikament rilevanti ta' OCT1, madankollu b'halissa ma huma magħrufa l-ebda substrati selettivi ta' OCT1 li jisgħu jitbassru interazzjonijiet sinifikanti b'mod kliniku għalihom. Fi studji farmakoloġiċi kliniċi ma kien hemm l-ebda effetti ta' sinifikat kliniku fuq l-esponiment meta baricitinib ingħata flimkien ma' digoxin (substrat ta' Pgp) jew methotrexate (substrat ta' diversi trasportaturi).

Enzimi taċ-ċitokrom P450

Fi studji farmakoloġiċi kliniċi, l-għoti ta' baricitinib ma' substrati ta' CYP3A simvastatin, ethinyl oestradiol, jew levonorgestrel ma' wassal għall-ebda bidliet ta' sinifikat kliniku fil PK ta' dawn il-prodotti mediċinali.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Tqala

Is-sensiela ta' reazzjoniet JAK/STAT intweriet li hija involuta fl-adeżjoni taċ-ċellula u l-polarità taċ-ċellula li tista' taffettwa l-iżvilupp bikri tal-embriju. M'hemmx dejta xierqa dwar l-użu ta' baricitinib f'nisa tqal. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Baricitinib kien teratoġeniku fil-firien u fil-fniek. Studji fl-annimali jindikaw li baricitinib jista' jkollu effett avvers fuq l-iżvilupp tal-għadam *in utero* b'dozi ogħla.

Baricitinib m'għandux jingħata waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3). Nisa li jistgħu johorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt u għal mill-inqas gimgħa wara t-ttrattament. Jekk pazjenta tinqabad tqala waqt li tkun qed tiehu baricitinib il-ġenituri għandhom jiġu mgħarrfa bir-riskju li jista' jkun hemm għall-fetu.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk baricitinib/metaboliti jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Dejta farmakodinamika/tossikoloġika fl-annimali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' baricitinib fil-ħalib tas-sider (ara sezzjoni 5.3).

Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż u baricitinib m'għandux jintuża waqt it-treddiġh. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddiġh jew twaqqafx it-ttrattament b'Olumiant wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddiġh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertilità

Studji fl-annimali jissuġġerixxu li t-ttrattament b'baricitinib għandu l-possibbiltà li jnaqqas il-fertilità fin-nisa waqt li jkunu fuq it-ttrattament, iżda ma kien hemm l-ebda effett fuq l-ispermatogenezi fl-irġiel (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Baricitinib m'ghandu l-ebda effett jew ftit li xejn ghandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod komuni b' baricitinib kienu zieda fil-kolesterol LDL (26.0 %), infezzjonijiet fin-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs (16.9 %), uġiġh ta' ras (5.2 %), erpete simplex (3.2 %) u infezzjonijiet fil-passaġġ urinarju (2.9 %). Pulmonite serja u erpete zoster serja seħhew b'mod mhux komuni f'pazjenti b'artrite rewmatojd.

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Stima tal-frekwenza: Komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$). Il-frekwenzi f'Tabella 2 huma bbażati fuq tagħrif integrat miġbur minn provi kliniċi fl-adulti u/jew mill-ambjent wara li l-prodott tqiegħed fis-suq mill-indikazzjonijiet ta' artrite rewmatojd, ta' dermatite atopika u ta' alopeċja areata sakemm mhux iddikjarat mod ieħor; fejn ġew osservati differenzi notevoli fil-frekwenza bejn indikazzjoni u oħra, dawn ġew ippreżentati bħala nota żgħira f'qiegħ it-tabella

Tabella 2. Reazzjonijiet avversi

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs	Erpete zoster ^b Erpete simplex Gastroenterite Infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina Pulmonite ^d Follikulite ^g	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Tromboċitozi > 600 x 10 ⁹ ċelluli/L ^{a,d}	Newtropsenja <1 x 10 ⁹ ċelluli/L ^a
Disturbi fis-sistema immuni			Nefha fil-wieċ Urtikarja
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Iperkolesterolemija ^a		Ipertrigliceridemija ^a
Disturbi fis-sistema nervuża		Ugħigh ta' ras	
Disturbi vaskulari			Trombozi fil-vini fil-fond ^b
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali			Emboliżmu pulmonarju ^f
Disturbi gastrointestinali		Nawsja ^d Ugħigh addominali ^d	Divertikulite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Żieda ta' ≥ 3 x ULN fl-ALT ^{a,d}	Żieda ta' ≥ 3 x ULN fl-AST ^{a,c}
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda		Raxx Akne ^c	
Investigazzjonijiet		Żieda ta' >5 x ULN fil-creatine phosphokinase ^{a,c}	Żieda fil-piż

^a Jinkludu bidliet li nstabu waqt il-monitoraġġ tal-laboratorju (ara l-kitba taħt).

^b Il-frekwenzi ta' erpete zoster u trombozi fil-vini fil-fond huma bbażati fuq il-provi kliniċi ta' artrite rewmatoid.

^c Fil-provi kliniċi ta' artrite rewmatoid, il-frekwenza għal akne u żieda fil-creatine phosphokinase >5 x ULN kienet mhux komuni.

^d Fil-provi kliniċi ta' dermatite atopika, il-frekwenza ta' nawsjja u ALT ≥ 3 x ULN kienet mhux komuni. Fil-provi kliniċi ta' alopeċja areata, il-frekwenza ta' ugħigh fl-addome kienet mhux komuni. Fil-provi kliniċi ta' dermatite atopika u alopeċja areata, il-frekwenza ta' pulmonite u tromboċitozi >600 x 10⁹ ċelluli/L kienet mhux komuni.

^e Fil-provi kliniċi ta' alopeċja areata, il-frekwenza ta' AST ≥ 3 x ULN kienet komuni.

^f Il-frekwenza ta' emboliżmu fil-pulmoni hija bbażata fuq il-provi kliniċi ta' artrite rewmatoid u dermatite atopika.

^g Follikulite giet osservata fil-provi kliniċi ta' alopeċja areata. Hija kienet ġeneralment lokalizzata fil-parti tal-qurriegħa assoċjata ma' fejn kien qed jergħa' jikber ix-xagħar.

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Disturbi gastrointestinali

F'studji kliniċi ta' artrite rewmatojd, f'pazjenti li qatt ma kienu ħadu trattament qabel, sat-52 ġimgħa, il-frekwenza ta' nawsjja kienet akbar għat-trattament b'methotrexate flimkien ma' baricitinib (9.3%) meta mqabbel ma' methotrexate waħdu (6.2%) jew baricitinib waħdu (4.4%). F'tagħrif integrat minn provi kliniċi ta' artrite rewmatojd, dermatite atopika u alopeċja areata, nawsjja kienet l-aktar frekwenti matul l-ewwel ġimagħtejn ta' trattament.

Fil-parti l-kbira, il-każijiet ta' wġiġħ addominali kienu ħfief, tranzitorji, ma kinux assoċjati ma' disturbi gastrointestinali infettivi jew infjammatorji u ma waslux biex it-trattament jiġi interrott.

Infezzjonijiet

Fil-tagħrif integrat minn provi kliniċi ta' artrite rewmatojd, dermatite atopika u alopeċja areata, il-parti l-kbira ta' infezzjonijiet kienu ħfief għal moderati fis-severità tagħhom. Fi studji li kienu jinkludu ż-żewġ doži, ġew irrappurtati infezzjonijiet f'31.0 %, 25.7 % u 26.7 % tal-pazjenti fil-gruppi ta' 4 mg, 2 mg u tal-placebo, rispettivament. Fil-provi kliniċi ta' artrite rewmatojd, l-għoti flimkien ma' methotrexate wassal għal żieda fil-frekwenza ta' infezzjonijiet meta mqabbel ma' monoterapija b'baricitinib. Il-frekwenza ta' erpete zoster kienet komuni f'artrite rewmatojd, rari ħafna f'dermatite atopika u mhux komuni f'alopeċja areata. Fil-provi kliniċi ta' dermatite atopika, kien hemm inqas infezzjonijiet fil-ġilda li kellhom bżonn ta' trattament bl-antibijotiċi b' baricitinib milli bi placebo.

L-inċidenza ta' infezzjonijiet serji b'baricitinib kienet simili għal placebo. L-inċidenza ta' infezzjonijiet serji baqgħet stabbli matul l-espożizzjoni fit-tul. Ir-rata t'incidenza totali ta' infezzjonijiet serji fil-programm tal-prova klinika kienet ta' 3.2 għal kull 100 pazjent f'sena f'artrite rewmatojd, ta' 2.1 f'dermatite atopika u 0.8 f'alopeċja areata. Pulmonite serja u erpete zoster serja seħħew b'mod mhux komuni f'pazjenti b'artrite rewmatojd.

Żidiet fit-transaminase epatiku

Żidiet fl-attività ta' ALT u AST li kienu dipendenti mid-doża ġew irrappurtati fi studji li estendew għal aktar minn ġimgħa 16. Fil-medja tagħhom, iż-żidiet fl-ALT/AST baqgħu stabbli maż-żmien. Il-biċċa l-kbira tal-każijiet ta' żidiet fit-transaminase tal-fwied $\geq 3 \times$ ULN kienu mingħajr sintomi u temporanji.

F'pazjenti b'artrite rewmatojd, it-tehid flimkien ta' baricitinib u prodotti mediċinali bil-potenzjal li jkunu epatotossiċi, bħal methotrexate, irriżulta f'żieda fil-frekwenza ta' dawn iż-żidiet.

Żidiet fil-lipidi

Fil-tagħrif integrat minn provi kliniċi ta' artrite rewmatojd, dermatite atopika u alopeċja areata, trattament b'baricitinib kien assoċjat ma' żidiet li jiddependu mid-doża fil-parametri tal-lipidi inkluż kolesterol totali, trigliċeridi, kolesterol LDL, u kolesterol mal-lipoproteina ta' densità għolja (HDL - *high density lipoprotein*). Ma kien hemm l-ebda bidla fil-proporzjon ta' LDL/HDL. Iż-żidiet kienu osservati fit-12-il ġimgħa u wara dan baqgħu stabbli b'valur oġhla minn dak tal-linja bażi inkluż fl-istudju ta' estensjoni fit-tul ta' artrite rewmatojd. Il-medja tal-kolesterol totali u l-kolesterol LDL żdiedu sa ġimgħa 52 f'pazjenti b'dermatite atopika u alopeċja areata. Fil-provi kliniċi ta' artrite rewmatojd, it-trattament b'baricitinib kien assoċjat ma' żidiet fit-trigliċeridi li kienu jiddependu mid-doża. Fil-provi kliniċi ta' dermatite atopika u alopeċja areata ma kien hemm ebda żieda fil-livelli ta' trigliċeridi.

Żidiet fil-kolesterol LDL naqsu għall-livelli ta' qabel it-trattament b'rispons għal terapija bl-istatins.

Creatine phosphokinase (CPK)

It-trattament b'baricitinib kien assoċjat ma' żidiet fis-CPK li kienu jiddependu mid-doża. Il-medja tas-CPK żdiedet f'ġimgħa 4 u baqgħet b'valur oġhla mil-linja bażi minn hemm 'il quddiem. Għall-

indikazzjonijiet kollha, il-biċċa l-kbira tal-każijiet ta' żidiet fis-CPK > 5 x ULN kienu temporanji u ma kinux jeħtieġu t-twaqqif tat-trattament.

Fi provi kliniċi, ma kien hemm l-ebda każijiet ikkonfermati ta' rabdomijolisi.

Newtropsenja

L-għadd medju tan-newtrofili naqas fir-4 ġimgħa u baqa' stabbli maż-żmien b'valur inqas mil-linja bażi. Ma kien hemm l-ebda relazzjoni ċara bejn newtropsenja u l-okkorrenza ta' infezzjonijiet serji. Madankollu, fi studji kliniċi, it-trattament twaqqaf b'rispons għal ANC < 1 x 10⁹ ċellula/L.

Tromboċitożi

Kienu osservati żidiet dipendenti mid-doża fl-għadd medju tal-plejtlits u dawn baqgħu stabbli maż-żmien b'valur oġġla minn dak tal-linja bażi.

Popolazzjoni pedjatrika

Artrite idjopatika għovanili

Total ta' 220 pazjent minn sentejn sa inqas minn 18 -il sena t'età ġew esposti għal kwalunkwe doża ta' baricitinib fil-programm ta' prova klinika ta' artrite idjopatika għovanili, li jirrappreżentaw espożizzjoni ta' 326 pazjent għal sena.

F'pazjenti pedjatriċi ttrattati b'baricitinib fil-perjodu tal-irtirar tal-prova klinika tal-artrite idjopatika għovanili magħmula b'mod arbitrarju, *double-blind* u kkontrollata bil-plaċebo (n=82), l-uġiġħ ta' ras kienet komuni ħafna (11 %), newtropsenja < 1 000 ċellula/mm³ kienet komuni (2.4 %, pazjent wieħed) u emboliżmu pulmonari kien komuni (1.2 %, pazjent wieħed).

Dermatite atopika pedjatrika

L-istima tas-sigurtà fit-tfal u l-adolesxenti hija bbażata fuq id-*data* ta' sigurtà tal-prova ta' fażi III BREEZE-AD-PEDS li fiha 466 pazjent bejn l-etajiet ta' sentejn u 18-il sena irċiew kwalunkwe doża ta' baricitinib. Globalment, il-profil ta' sigurtà f'dawn il-pazjenti kien kumparabbli ma dak osservat fil-popolazzjoni adulta. Newtropsenja (< 1 x 10⁹ ċelluli/L) kienet aktar komuni (1.7%) meta mqabbla mal-adulti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Dozi waħdiet sa 40 mg u ħafna dozi sa 20 mg kuljum għal 10 ijiem ingħataw lil pazjenti adulti fi provi kliniċi mingħajr tossiċità li tillimita d-doża. Ma ġew identifikati l-ebda tossiċitajiet speċifiċi. Dejta farmakokinetika minn doża waħda ta' 40 mg f'voluntiera f'saħħithom tindika li aktar minn 90% tad-doża mogħtija hija mistennija li titneħħa fi żmien 24 siegħa. F'każ ta' doża eċċessiva, huwa rrakkomandat li l-pazjenti jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet avversi. Il-pazjenti li jiżviluppaw reazzjonijiet avversi għandhom jirċievu trattament xieraq.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti, immunosoppressanti selettivi, Kodiċi ATC: L04AA37

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Baricitinib huwa inibitur selettiv u reversibbli ta' Janus kinase (JAK)1 u JAK2. F'analizi ta' enzimi iżolati, baricitinib inibixxa l-attivitajiet ta' JAK1, JAK2, Tyrosine Kinase 2 u JAK3 b'valuri IC₅₀ ta' 5.9, 5.7, 53 u > 400 nM, rispettivament.

Janus kinases (JAKs) huma enzimi li jikkonvertu sinjali intraċellulari minn riċetturi fuq il-wiċċ taċ-ċellula għal numru ta' ċitokini u fatturi ta' tkabbir involuti fl-ematopoezi, fl-infjammazzjoni u fil-funzjoni immuni. Fis-sensiela ta' reazzjonijiet intraċellulari li jagħtu sinjali, JAKs jiffosforilizzaw u jattivaw konvertituri ta' sinjali u attivaturi ta' transkrizzjoni (STATs, *signal transducers and activators of transcription*), li jattivaw l-espressjoni tal-ġeni fiċ-ċellula. Baricitinib jimmodula din is-sensiela ta' reazzjonijiet li jagħtu sinjali billi b'mod parzjali jinibixxi l-attività tal-enzimi JAK1 u JAK2, biex b'hekk inaqas il-fosforilazzjoni u l-attivazzjoni ta' STATs.

Effetti farmakodinamiċi

Inibizzjoni tal-fosforilazzjoni ta' STAT3 ikkaġunata minn IL-6

L-għoti ta' baricitinib wassal għal inibizzjoni li tiddependi mid-doża tal-fosforilizzazzjoni ta' STAT3 ikkaġunata minn IL-6 fid-demm sħiħ minn individwi f'saħħithom, bl-akbar inibizzjoni osservata sagħtejn wara l-għoti tad-doża li rritornat qrib il-linja bażi sa 24 siegħa wara.

Immunoglobulini

Il-valuri medji tal-IgG, IgM, u IgA fis-serum naqsu sat-12-il ġimgha wara li nbeda t-trattament, u baqgħu stabbli b'valur inqas minn tal-linja bażi sa mill-anqas 104 ġimghat. Għall-biċċa l-kbira tal-pazjenti, il-bidliet fl-immunoglobulini seħhew fil-firxa normali ta' riferenza.

Limfoċiti

L-għadd medju assolut ta' limfoċiti żdied sal-ewwel ġimgha wara li nbeda t-trattament, reġa' lura għal-linja bażi sal-24 ġimgha, imbagħad baqa' stabbli għal mill-anqas 104 ġimghat. Għall-biċċa l-kbira tal-pazjenti, il-bidliet fl-għadd tal-limfoċiti seħhew fil-firxa normali ta' riferenza.

Proteina reattiva C

F'pazjenti b'artirte rewmatoid, kien osservat tnaqqis fil-proteina reattiva C (CRP, *C-reactive protein*) sa mill-ewwel ġimgha wara l-bidu tat-trattament u nżamm sakemm kien hemm għoti tad-doži.

Kreatinina

Fi provi kliniċi, baricitinib ikkaġuna zieda medja ta' 3.8 µmol/L fil-livelli tal-kreatinina fis-serum wara ġimagħtejn ta' trattament, li wara dan iż-żmien baqgħet stabbli. Dan jista' jkun minhabba inibizzjoni tas-sekrezzjoni tal-kreatinina minn baricitinib fit-tubuli tal-kliewi. Konsegwenza ta' dan, l-istimi tar-rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli abbażi tal-kreatinina fis-serum jistgħu jonqsu xi ftit, mingħajr telf attwali ta' funzjoni tal-kliewi jew l-okkorrenza ta' reazzjonijiet avversi fil-kliewi. F'alopecja areata, il-medja tal-kreatinina fis-serum kompliet tiżdied sa ġimgha 52. F'dermatite atopika u alopecja areata, baricitinib kien assoċjat ma' tnaqqis f' cystatin C (li jintuża wkoll għall-istima tar-rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli) f'ġimgha 4, b'ebda tnaqqis ieħor wara dan.

Mudelli ta' ġilda in vitro

F'mudell ta' ġilda umana in vitro, ittrattata b'ċitokini li jikkawża infjammazzjoni (i.e., IL-4, IL-13, IL - 31), baricitinib naqqas l-espressjoni ta' pSTAT3 keratinoċit epidermali, u żied l-espressjoni ta' filaggrin, proteina li għandha rwol fil-funzjoni ta' barriera fil-ġilda u fil-patogenesi ta' dermatite atopika.

Studju ta' vaċċin

L-influwenza ta' baricitinib fuq ir-rispons umorali għat-tilqim b'vaċċini mhux ħajjin ġie evalwat f'106 pazjenti b'artrite rewmatojd, taħt trattament stabbli b'baricitinib 2 jew 4 mg, li kienu qed jirċievu tilqim b'vaċċin inattiv tal-pnevmokokku jew tat-tetnu. Il-parti l-kbira ta' dawn il-pazjenti (n = 94) kienu qed jiġu ttrattati wkoll b'methotrexate. Għall-popolazzjoni kollha, it-tilqim bil-vaċċin tal-pnevmokokku rriżulta f'rispons immunitarju IgG sodisfaċenti f'68 % (95 % CI: 58.4 %, 76.2 %) tal-pazjenti. Għat-tilqim bil-vaċċin tat-tetnu, inkiseb rispons immunitarju IgG sodisfaċenti f'43.1 % (95 % CI: 34 %, 52.8 %) tal-pazjenti.

Effikaċja klinika

Artrite rewmatojd

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' baricitinib darba kuljum ġew stmati f'4 studji arbitrariji b'ħafna ċentri ta' Fażi III fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża f'pazjenti adulti b'artrite rewmatojd attiva minn moderata sa severa b'dijanjozi skont il-kriterji ACR/EULAR 2010 (ara Tabella 3). Il-preżenza ta' mill-inqas 6 ġogi sensitivi u 6 ġogi minfuħin kienet meħtieġa fil-linja bażi. Il-

pazjenti kollha li temmew dawn l-istudji kienu eligibbli biex jiġu rreġistrati fl-istudju ta' estensjoni fit-tul biex jirċievu sa 7 snin ta' trattament addizzjonali.

Tabella 3. Sommarju tal-prova klinika

L-Isem tal-Istudju (t-Tul ta' Żmien)	Popolazzjoni (Numru)	Ferghat tat-trattament	Sommarju tal-kejl tar-riżultati l-aktar importanti
RA-BEGIN (52 ġimgha)	Qatt ma ħadu MTX ¹ (584)	<ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib 4 mg QD • Baricitinib 4 mg QD + MTX • MTX 	<ul style="list-style-type: none"> • Skop finali primarju: ACR20 f' ġimgha 24 • Funzjoni fiżika (HAQ-DI) • Progressjoni radjugrafika (mTSS) • Attività baxxa tal-marda u Remissjoni (SDAI)
RA-BEAM (52 ġimgha)	MTX-IR ² (1305)	<ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib 4 mg QD • Adalimumab 40 mg SC Q2W • Plaċebo <p>Il-pazjenti kollha kienu fuq MTX fl-isfond</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Skop finali primarju: ACR20 f' ġimgha 12 • Funzjoni fiżika (HAQ-DI) • Progressjoni radjugrafika (mTSS) • Attività baxxa tal-marda u Remissjoni (SDAI) • Ebusija tal-Ġogi Filgħodu
RA-BUILD (24 ġimgha)	cDMARD-IR ³ (684)	<ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib 4 mg QD • Baricitinib 2 mg QD • Plaċebo <p>Fuq cDMARDs⁵ fl-isfond jekk kienu fuq cDMARD stabbli meta ġew irreġistrati fl-istudju</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Skop finali primarju: ACR20 f' ġimgha 12 • Funzjoni fiżika (HAQ-DI) • Attività baxxa tal-marda u remissjoni (SDAI) • Progressjoni radjugrafika (mTSS) • Ebusija tal-Ġogi Filgħodu
RA-BEACON (24 ġimgha)	TNF-IR ⁴ (527)	<ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib 4 mg QD • Baricitinib 2 mg QD • Plaċebo <p>Fuq cDMARDs⁵ fl-isfond</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Skop finali primarju: ACR20 f' ġimgha 12 • Funzjoni fiżika (HAQ-DI) • Attività baxxa tal-marda u Remissjoni (SDAI)

Taqsiert: QD = Darba kuljum; Q2W = Darba kull ġimagħtejn; SC = Taht il-ġilda; ACR = American College of Rheumatology; SDAI (*Simplified Disease Activity Index*) = Indiċi simplifikati tal-Attività tal-Marda; HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*) = Kwestjonarju ta' Stima tas-Saħħa -Indiċi ta' Diżabilità; mTSS (*modified Total Sharp Score*) = Punteġġ totali ta' Sharp modifikat

¹ Pazjenti li kienu rċievew anqas minn 3 dozi ta' Methotrexate (MTX); li qatt ma ħadu DMARDs konvenzjonali jew bijoloġiċi

² Patients li ma kellhomx rispons xieraq għal MTX (+/- cDMARDs oħra); qatt ma ħadu bijoloġiku

³ Patients li ma kellhomx rispons xieraq jew li kienu intolleranti għal ≥ 1 cDMARDs; qatt ma ħadu bijoloġiku

⁴ Patients li ma kellhomx rispons xieraq jew li kienu intolleranti għal ≥ 1 bDMARDs; inkluż mill-anqas inibitur wiehed ta' TNF

⁵ L-aktar cDMARDs komuni mogħtija flimkien miegħu kienu jinkludu MTX, hydroxychloroquine, leflunomide u sulfasalazine

Rispons kliniku

Fl-istudji kollha, il-pazjenti ttrattati b'baricitinib 4 mg darba kuljum kellhom rispons ACR20, ACR50 u ACR70 sinifikament ogħla b'mod statistiku fit-12-il ġimgha meta mqabbel ma' plaċebo, MTX jew adalimumab (ara Tabella 4). Iż-żmien għall-bidu tal-effikaċja kien mgħaġġel fil-kejl kollu b'risponsi b'mod sinifikanti akbar li dehru minn kmieni anke mal-ewwel ġimgha. Kienu osservati rati ta' rispons li

damu u serview, b'risponsi ACR20/50/70 li nżammu għal mill-anqas sentejn inkluż fl-istudju ta' estensjoni fit-tul.

Trattament b'baricitinib 4 mg, waħdu jew flimkien ma' cDMARDs, wassal għal titjib sinifikanti fil-komponenti individwali kollha ta' ACR, inkluż l-għadd ta' ġogi sensitivi u minfuħa, l-istimi globali tal-pazjenti u t-tobba, l-HAQ-DI, l-istima tal-uġiġh u s-CRP, meta mqabbla mal-plaċebo, MTX jew adalimumab.

Ma kienu osservati l-ebda differenzi rilevanti dwar l-effikaċja u s-sigurtà f'sottogruppi ddefiniti bit-tipi ta' DMARDs użati flimkien ma' baricitinib.

Remissjoni u attività baxxa tal-marda

Proporzjon sinifikament akbar b'mod statistiku ta' pazjenti ttrattati b'baricitinib 4 mg mqabbel ma' plaċebo jew MTX kisbu remissjoni ($SDAI \leq 3.3$ u $CDAI \leq 2.8$) jew attività baxxa tal-marda jew remissjoni ($DAS28-ESR$ jew $DAS28-hsCRP \leq 3.2$ u $DAS28-ESR$ jew $DAS28-hsCRP < 2.6$), fil-ġimgħat 12 u 24 (Tabella 4).

Rati akbar ta' remissjoni mqabbla mal-plaċebo kienu osservati sa minn ġimgħa 4. Remissjoni u rati baxxi ta' attività tal-marda nżammu għal mill-anqas sentejn. *Data* mill-istudju ta' estensjoni fit-tul sa 6 snin ta' segwitu tindika rati ta' attività baxxa tal-marda/remissjoni li jinżammu maż-żmien.

Tabella 4: Rispons, remissjoni u funzjoni fizika

Studju	RA-BEGIN Pazjenti li qatt ma ħadu MTX			RA-BEAM pazjenti MTX-IR			RA-BUILD pazjenti cDMARD-IR			RA-BEACON pazjenti TNF-IR		
	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:												
Ġimgħa 12	59 %	79 % ^{***}	77 % ^{***}	40 %	70 % ^{****†}	61 % ^{***}	39 %	66 % ^{***}	62 % ^{***}	27 %	49 % ^{***}	55 % ^{***}
Ġimgħa 24	62 %	77 % ^{**}	78 % ^{***}	37 %	74 % ^{****†}	66 % ^{***}	42 %	61 % ^{***}	65 % ^{***}	27 %	45 % ^{***}	46 % ^{***}
Ġimgħa 52	56 %	73 % ^{***}	73 % ^{***}		71 % ^{††}	62 %						
ACR50:												
Ġimgħa 12	33 %	55 % ^{***}	60 % ^{***}	17 %	45 % ^{****††}	35 % ^{***}	13 %	33 % ^{***}	34 % ^{***}	8 %	20 % ^{**}	28 % ^{***}
Ġimgħa 24	43 %	60 % ^{**}	63 % ^{***}	19 %	51 % ^{***}	45 % ^{***}	21 %	41 % ^{***}	44 % ^{***}	13 %	23 % [*]	29 % ^{***}
Ġimgħa 52	38 %	57 % ^{***}	62 % ^{***}		56 % [†]	47 %						
ACR70:												
Ġimgħa 12	16 %	31 % ^{***}	34 % ^{***}	5 %	19 % ^{****†}	13 % ^{***}	3 %	18 % ^{***}	18 % ^{***}	2 %	13 % ^{***}	11 % ^{**}
Ġimgħa 24	21 %	42 % ^{***}	40 % ^{***}	8 %	30 % ^{****†}	22 % ^{***}	8 %	25 % ^{***}	24 % ^{***}	3 %	13 % ^{***}	17 % ^{***}
Ġimgħa 52	25 %	42 % ^{***}	46 % ^{***}		37 %	31 %						
DAS28-hsCRP ≤ 3.2:												
Ġimgħa 12	30 %	47 % ^{***}	56 % ^{***}	14 %	44 % ^{****††}	35 % ^{***}	17 %	36 % ^{***}	39 % ^{***}	9 %	24 % ^{***}	32 % ^{***}
Ġimgħa 24	38 %	57 % ^{***}	60 % ^{***}	19 %	52 % ^{***}	48 % ^{***}	24 %	46 % ^{***}	52 % ^{***}	11 %	20 % [*]	33 % ^{***}
Ġimgħa 52	38 %	57 % ^{***}	63 % ^{***}		56 % [†]	48 %						
SDAI ≤ 3.3:												
Ġimgħa 12	6 %	14 % [*]	20 % ^{***}	2 %	8 % ^{***}	7 % ^{***}	1 %	9 % ^{***}	9 % ^{***}	2 %	2 %	5 %
Ġimgħa 24	10 %	22 % ^{**}	23 % ^{***}	3 %	16 % ^{***}	14 % ^{***}	4 %	17 % ^{***}	15 % ^{***}	2 %	5 %	9 % ^{**}
Ġimgħa 52	13 %	25 % ^{**}	30 % ^{***}		23 %	18 %						
CDAI ≤ 2.8:												
Ġimgħa 12	7 %	14 % [*]	19 % ^{***}	2 %	8 % ^{***}	7 % ^{**}	2 %	10 % ^{***}	9 % ^{***}	2 %	3 %	6 %
Ġimgħa 24	11 %	21 % ^{**}	22 % ^{**}	4 %	16 % ^{***}	12 % ^{***}	4 %	15 % ^{***}	15 % ^{***}	3 %	5 %	9 % [*]
Ġimgħa 52	16 %	25 % [*]	28 % ^{**}		22 %	18 %						
HAQ-DI Differenza Minima Importanti b'mod Kliniku (tnaqqis ta' ≥ 0.30 fil-punteġġ ta' HAQ-DI):												
Ġimgħa 12	60 %	81 % ^{***}	77 % ^{***}	46 %	68 % ^{***}	64 % ^{***}	44 %	60 % ^{***}	56 % ^{**}	35 %	48 % [*]	54 % ^{***}
Ġimgħa 24	66 %	77 % [*]	74 %	37 %	67 % ^{****†}	60 % ^{***}	37 %	58 % ^{***}	55 % ^{***}	24 %	41 % ^{***}	44 % ^{***}
Ġimgħa 52	53 %	65 % [*]	67 % ^{**}		61 %	55 %						

Nota: Proporzjonijiet ta' persuni li rrispondew f'kull punt ta' żmien abbażi ta' dawk li fil-bidu ntagħzlu b'mod arbitrarju biex jirċievu t-trattament (N). Il-pazjenti li ma komplewx it-terapija jew dawk li rċievew terapija ta' salvataġġ ġew meqjusa li ma rrispondewx wara dan iż-żmien.

Taqsiriet: ADA = adalimumab; BARI= baricitinib; MTX = methotrexate PBO = Plaċebo

* p ≤ 0.05; ** p ≤ 0.01; *** p ≤ 0.001 vs. plaċebo (vs. MTX għall-istudju RA-BEGIN)

† p ≤ 0.05; †† p ≤ 0.01; ††† p ≤ 0.001 vs. adalimumab

Rispons radjografiku

L-effett ta' baricitinib fuq il-progressjoni ta' ħsara strutturali fil-ġog ġie evalwat b'mod radjografiku fl-istudji RA-BEGIN, RA-BEAM u RA-BUILD u stmat bl-użu tal-Punteġġ Totali modifikat ta' Sharp

(mTSS, *modified Total Sharp Score*) u l-komponenti tiegħu, tal-punteġġ ta' erożjoni u tal-punteġġ ta' djuq tal-ispazju tal-ġog.

Trattament b'baricitinib 4 mg wassal għal inibizzjoni sinifikanti b'mod statistiku fil-progressjoni ta' hsara strutturali fil-ġog (Tabella 5). Analizi tal-punteġġi tal-erożjoni u d-djuq tal-ispazju tal-ġog kienu konsistenti mal-punteġġi totali. Il-proporzjon ta' pazjenti mingħajr l-ebda progressjoni radjugrafika (bidla ta' ≤ 0 fl-mTSS) kienet oġġla b'mod sinifikanti b'baricitinib 4 mg meta mqabbel mal-plaċebo fil-ġimgħat 24 u 52.

Tabella 5. Bidliet radjugrafiki

Studju	RA-BEGIN Pazjenti li qatt ma ħadu MTX			RA-BEAM pazjenti MTX-IR			RA-BUILD pazjenti cDMARD-IR		
	MTX	BARI 4 mg	BARI 4 mg + MTX	PBO ^a	BARI 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg
Punteġġ Totali Modifikat ta' Sharp, bidla medja mil-linja bażi:									
Ġimgħa 24	0.61	0.39	0.29*	0.90	0.41***	0.33***	0.70	0.33*	0.15**
Ġimgħa 52	1.02	0.80	0.40**	1.80	0.71***	0.60***			
Proporzjon ta' pazjenti mingħajr l-ebda progressjoni radjugrafika^b:									
Ġimgħa 24	68 %	76 %	81 %**	70 %	81 %***	83 %***	74 %	72 %	80 %
Ġimgħa 52	66 %	69 %	80 %**	70 %	79 %**	81 %**			

Taqsiriet: ADA = adalimumab; BARI = baricitinib; MTX = methotrexate PBO = Plaċebo

^a Dejta tal-plaċebo f' ġimgħa 52 miksuba bl-użu ta' estrapolazzjoni lineari

^b L-ebda progressjoni ddefinita bhala bidla ta' ≤ 0 f' mTSS.

* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.001$ vs. plaċebo (vs. MTX għall-istudju RA-BEGIN)

Rispons ta' funzjoni fiżika u riżultati marbuta mas-saħħa

Trattament b'baricitinib 4 mg, waħdu jew flimkien ma' cDMARDs, wassal għal titjib sinifikanti fil-funzjoni fiżika (HAQ-DI) u uġiġh (0-100 skala analoga viżwali) meta mqabbel mal-kumparaturi l-oħra kollha. Titjib deher minn kmieni anke sa minn ġimgħa 1 u, fl-istudji RA-BEGIN u RA-BEAM, dan inżamm sat-52 ġimgħa.

F'RA-BEAM u RA-BUILD, it-trattament b'baricitinib 4 mg wassal għal titjib sinifikanti fil-medja tat-tul ta' żmien u s-severità tal-ebusija tal-ġogi filgħodu meta mqabbla mal-plaċebo jew ma' adalimumab stmat bl-użu ta' djarji elettroniki tal-pazjenti għal 12-il ġimgħa.

Fl-istudji kollha, pazjenti ttrattati b'baricitinib irrappurtaw titjib fil-kwalità tal-ħajja rrapportata mill-pazjent, imkejjejl skont il-Punteġġ tal-Komponent Fiżiku tal-Istharrig tas-Saħħa (SF-36) tal-Forma Qasira (36) u għeja, imkejla skont il-punteġġ ta' Gheja tal-Istima tal-Funzjoni tat-Terapija għall-Mard Kroniku (FACIT-F, *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score*).

Baricitinib 4 mg vs. 2 mg

Id-differenzi fl-effikaċja bejn id-doži ta' 4 mg u d-doži ta' 2 mg setgħu jiġu nnutati l-aktar fil-popolazzjoni bDMARD-IR (RA-BEACON), fejn titjib sinifikanti b'mod statistiku fil-komponenti ACR ta' għadd ta' ġogi minfuħa, għadd ta' ġogi sensitivi u ESR intwerew għal baricitinib 4 mg meta mqabbel ma' plaċebo f' ġimgħa 24 iżda mhux għal baricitinib 2 mg mqabbel mal-plaċebo. Barra dan, kemm għall-istudju RA-BEACON kif ukoll għal RA-BUILD, il-bidu tal-effikaċja kienet aktar malajr u d-daqs tal-effett kien generalment akbar għall-gruppi tad-doża ta' 4 mg meta mqabbla ma' 2 mg.

Fi studju ta' estensjoni fit-tul, il-pazjenti mill-Istudji RA-BEAM, RA-BUILD u RA-BEACON li kisbu attività baxxa sostnuta tal-marda jew remissjoni (CDAI ≤ 10) wara mill-inqas 15-il xahar ta' trattament b' baricitinib 4 mg darba kuljum ntagħzlu b'mod arbitrarju 1:1 mill-ġdid b'manjiera fejn la l-investigaturi u

lanqas il-pazjenti ma kienu jafu liema doża qed tintuża biex ikomplu 4 mg darba kuljum jew inaqqsu għal 2 mg darba kuljum. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti żammew attivita` baxxa tal-marda jew remissjoni abbażi tal-puntegġ CDAI:

- Fil-ġimgħa 12: 451/498 (91 %) ikomplu b'4 mg vs. 405/498 (81 %) imnaqqsa għal 2 mg ($p \leq 0.001$)
- Fil-ġimgħa 24: 434/498 (87 %) ikomplu b'4 mg vs. 372/498 (75 %) imnaqqsa għal 2 mg ($p \leq 0.001$)
- Fil-ġimgħa 48: 400/498 (80 %) ikomplu b'4 mg vs. 343/498 (69 %) imnaqqsa għal 2 mg ($p \leq 0.001$)
- Fil-ġimgħa 96: 347/494 (70 %) ikomplu b'4 mg vs. 297/496 (60 %) imnaqqsa għal 2 mg ($p \leq 0.001$)

Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti li tilfu l-attività baxxa tal-marda tagħhom jew stat ta' remissjoni wara tnaqqis fid-doża setgħu jiksbu lura kontroll tal-marda wara li d-doża giet irritornata għal 4 mg.

Adulti b' dermatite atopika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Olumiant bhala monoterapija jew flimkien ma' kortikosteroidi topiċi (TCS-*topical corticosteroids*) ġew evalwati fi tliet studji ta' 16-il ġimgħa ta' Fazi III magħmula b'mod arbitrarju, *double-blind* u kkontrollati bi placebo (BREEZE-AD1, -AD2 u -AD7). L-istudji inkludew 1568 pazjent b' dermatite atopika moderata sa severa definita permezz tal-puntegġ ta' Evalwazzjoni Globali mill-Investigatur (IGA-*Investigator's Global Assessment*) ≥ 3 , puntegġ t'Indiċi ta' Severità u Daqs ta' Ekzema (EASI-*Eczema Area and Severity Index*) ≥ 16 , u involviment ta' erja ta' superficje tal-ġisem (BSA-*body surface area*) ta' ≥ 10 %. Pazjenti eliġibbli kellhom aktar minn 18-il sena u preċedentement kellhom rispons li ma kienx adegwat jew li ma kinux tolleranti għal prodotti mediċinali topikali. Il-pazjenti thallew jirċievu trattament ta' salvatagġ (li kien jinkludi terapija topika jew sistemika), fejn hemmhekk ġew ikkunsidrati bhala *non-responders*. Il-pazjenti kollha li temmew dawn l-istudji kienu eliġibbli biex jiġu rreġistrati fl-istudju ta' estensjoni fit-tul (BREEZE AD-3) biex jirċievu sa sentejn ta' trattament kontinwu.

L-istudju BREEZE-AD4 ta' Fazi III magħmul b'mod arbitrarju, *double-blind* u kkontrollat bi placebo evalwa l-effikaċja ta' baricitinib flimkien ma' kortikosteroidi topiċi għal 52 ġimgħa f'463 pazjent b' dermatite atopika moderata sa severa fejn it-trattament b' ciclosporin orali falla, ma kienx ittollerat jew kien hemm xi kontraindikazzjoni.

Karatteristiċi fil-linja bażi

Fl-istudji ta' Fazi III kkontrollati bil-placebo ((BREEZE-AD1, -AD2, -AD7, u -AD4)), fil-gruppi kollha ta' trattament, 37 % kienu nisa, 64 % kienu Kawkażi, 31 % kienu Asjatiċi u 0.6 % kienu Suwed u l-età medja kienet 35.6. F'dawn l-istudji, 42 % sa 51 % tal-pazjenti kellhom linja bażi ta' IGA ta' 4 (dermatite atopika severa) u 54 % sa 79 % tal-pazjenti kienu preċedentement rċevew trattament sistemku għal dermatite atopika. Il-puntegġ medju ta' EASI fil-linja bażi varja minn 29.6 sa 33.5, il-medja ta' ġimgħa tal-NRS-(*Numerical Rating Scale*) għall-ħakk fil-linja bażi kienet tvarja minn 6.5 sa 7.1, id-DLQI-(*Dermatology Life Quality Index*) medju fil-linja bażi kien ivarja minn 13.6 sa 14.9, u l-medja fil-linja bażi tal-puntegġ Totali HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) kienet tvarja minn 10.9 sa 12.1.

Rispons kliniku

Studji ta' 16-il ġimgħa bhala monoterapija (BREEZE-AD1 -AD2) u flimkien ma' TCS (Breeze-AD7) Proporzjon sinifikanti akbar ta' pazjenti li b'mod arbitrarju ngħataw baricitinib 4 mg kisbu rispons ta' IGA ta' 0 jew 1, (riżultat primarju), EASI75, jew titjib ta' ≥ 4 punti fuq l-NRS tal-ħakk meta mqabbla ma' placebo f' ġimgħa 16 (Tabella 6). Il-Figura 1 turi l-bidla perċentwali medja mil-linja bażi fl-EASI sa ġimgħa 16.

Proporzjon sinifikanti akbar ta' pazjenti li b'mod arbitrarju ngħataw baricitinib 4 mg kisbu titjib ta' ≥ 4 punti fl-NRS tal-ħakk meta mqabbel ma' placebo (fl-ewwel ġimgħa ta' trattament għal BREEZE-AD1 u AD2, u kmieni mit-2 ġimgħa għal BREEZE-AD7; $p < 0.002$).

L-effetti tat-trattament fis-sottogruppi (piż, età, sess, razza, severità tal-marda u trattament preċedenti li jinkludi immunosuppressanti) kienu konsistenti mar-riżultati fil-popolazzjoni taħt studju ingenerali.

Tabella 6. L-effikaċja ta' baricitinib f'gimgha 16 (FAS^a)

Studju	Monoterapija						Flimkien ma' TCS		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Grupp ta' Trattament	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO + TCS	BARI 2 mg + TCS	BARI 4 mg + TCS
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
IGA 0 jew 1, % li rrispondew ^{b,c}	4.8	11.4**	16.8**	4.5	10.6**	13.8**	14.7	23.9	30.6**
EASI-75, % li rrispondew ^c	8.8	18.7**	24.8**	6.1	17.9**	21.1**	22.9	43.1*	47.7**
Itch NRS (titjib ≥ 4 punti), % li rrispondew ^{c,d}	7.2	12.0	21.5**	4.7	15.1**	18.7**	20.2	38.1*	44.0**

BARI = Baricitinib; PBO = Placebo

*statistikament sinifikanti vs placebo minghajr aġġustament għall-multipliċità; ** statistikament sinifikanti vs placebo b'aġġustament għall-multipliċità.

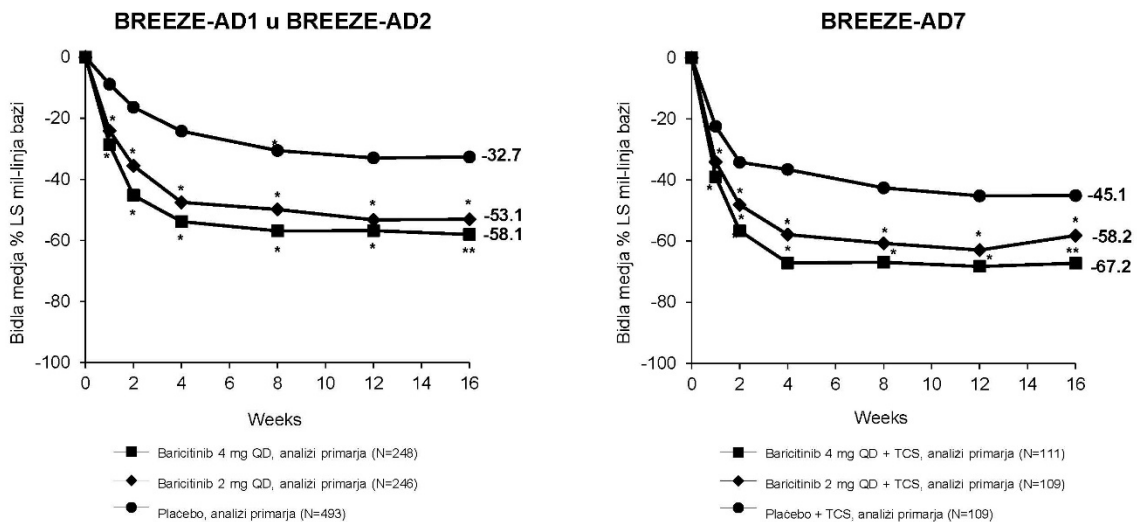
^a Sett komplet t'analizi (FAS *full analysis set*) li jinkludi l-pazjenti kollha li ġew magħżula b'mod arbitrarju.

^b Dawk li rrispondew kienu definiti bħala pazjent b'IGA 0 jew 1 ("ċar" jew "kważi ċar") b'tnaqqis ta' ≥ 2 punti fuq l-iskala ta' IGA 0-4.

^c Attribuzzjoni li Ma Rrispondewx: Pazjenti li rċevew trattament ta' salvataġġ jew li kellhom tagħrif nieqes ġew ikkunsidrati bħala li ma rrispondewx.

^d Riżultati murija fis-sottogrupp ta' pazjenti eligibbli għal evalwazzjoni (pazjenti b'NRS tal-ħakk ≥ 4 fil-linja bażi).

Figura 1: Bidla perċentwali medja mil-linja bażi fl-EASI (FAS)^a



LS = *Least squares*; * statistikament sinifikanti vs placebo minghajr aġġustament għall-multipliċità; ** statistikament sinifikanti vs placebo b'aġġustament għall-multipliċità.

^a Sett sħih ta' analizi (FAS - *full set analysis*) li jinkludi l-pazjenti kollha li ntgħażlu b'mod arbitrarju. Dejta miġbura wara terapija ta' salvataġġ jew wara twaqqif permanenti tal-prodott mediċinali kienet ikkunsidrata nieqsa. Il-medji LS huma minn analizi ta' Mudell Imhallat b'Mizuri Ripetuti (MMRM - Mixed Model with Repeated Measures).

Manteniment ta' rispons

Sabiex jiġi evalwat il-manteniment tar-rispons, 1373 pazjent ittrattati b'baricitinib għal 16-il ġimgha f'BREEZE-AD1 (N = 541), BREEZE-AD2 (N = 540) u BREEZE-AD7 (N = 292) kienu eligibbli sabiex

jidhlu f' studju t' estensjoni fit-tul BREEZE-AD3. Tagħrif huwa disponibbli sa 68 ġimgħa ta' trattament kumulattiv għal pazjenti minn BREEZE-AD1 u BREEZE -AD2, u sa 32 ġimgħa ta' trattament kumulattiv għal pazjenti minn BREEZE-AD7. Rispons kontinwu ġie osservat f' pazjenti b' mill-inqas ftit rispons (IGA 0,1 jew 2) wara li nbeda t-trattament b' baricitinib.

Kwalità tal-hajja/eżiti rrapportati mill-pazjent f' dermatite atopika

Fiż-żewġ studji ta' monoterapija (BREEZE-AD1 u BREEZE-AD2) u fl-istudju TCS konkomitanti (BREEZE-AD7), baricitinib 4 mg tejjeb b' mod sinifikanti r-riżultati rrapportati mill-pazjenti, li jinkludu, l-ħakk, l-irqad (ADSS), uġiġh fil-ġilda (NRS t' uġiġh fil-ġilda), kwalità tal-hajja (DLQI) u sintomi t' ansjetà u dipressjoni (HADS) li ma kinux ikkoreġġuti għall-multipliċità, wara 16-il ġimgħa meta mqabbel ma' placebo (Ara Tabella 7).

Tabella 7. Kwalità tal-hajja /eżiti rrapportati mill-pazjent riżultati ta' baricitinib bħala monoterapija u baricitinib flimkien ma' TCS f' ġimgħa 16 (FAS) ^a

Studju	Monoterapija						Flimkien ma' TCS		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Grupp ta' trattament	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO + TCS	BARI 2 mg + TCS	BARI 4 mg + TCS
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
Punt 2 ADSS ≥ 2-punti ta' titjib, % li rrispondew ^{c,d}	12.8	11.4	32.7*	8.0	19.6	24.4*	30.6	61.5*	66.7*
Bidla fl-Uġiġh fil-Ġilda NRS, medja(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)
Bidla f' DLQI, medja(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)
Bidla f' HADS, medja(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

*statistikament sinifikanti vs placebo mingħajr aġġustament għall-multipliċità; ** statistikament sinifikanti vs placebo b' aġġustament għall-multipliċità.

^a Sett komplet t' analiżi (FAS) li jinkludi l-pazjenti kollha li ġew magħżula b' mod arbitrarju.

^b Ir-riżultati murija huma l-bidla medja LS mil-linja bazi (SE). Tagħrif miġbur wara terapija ta' salvataġġ jew wara li l-prodott mediċinali twaqqaf b' mod permanenti ġie kkunsidrat bħala nieqes. Medji LS huma minn analiżi ta' Mudell Imħallat b' Mizuri Ripetuti (MMRM *Mixed Model with Repeated Measures*).

^c ADSS Punt 2: Numru ta' drabi li wieħed iqum bil-lejl minħabba ħakk

^d Attribuzzjoni li Ma Rrispondewx: pazjenti li rċevew trattament ta' salvataġġ jew li kellhom tagħrif nieqes ġew ikkunsidrati bħala li ma rrispondewx. Riżultati murija fis-sottogrupp ta' pazjenti eligibbli għal evalwazzjoni (pazjenti b' ADSS ta' Punt 2 ≥ 2 fil-linja bazi).

Rispons kliniku f' pazjenti b' esperjenza bi jew b' xi kontraindikazzjoni għal trattament b' ciclosporin (Studju BREEZE-AD4)

Irreġistraw total ta' 463 pazjent, li kienu jew f' allew (n=173), jew kellhom xi intolleranza (n=75), jew kontraindikazzjoni (n=126) għal ciclosporin orali. Il-punt finali primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu EASI-75 f' ġimgħa 16. Il-punti finali primarji u xi whud minn dawk l-aktar importanti sekondarji f' ġimgħa 16 huma miġbura fil-qosor f' Tabella 8.

Tabella 8: L-effikaċja ta' baricitinib flimkien ma' TCS^a f'gimgha 16 f'BREEZE-AD4 (FAS)^b

Studju ta' trattament	BREEZE- AD4		
	PBO ^a	BARI 2 mg ^a	BARI 4 mg ^a
N	93	185	92
EASI-75, % li rrispondew ^c	17.2	27.6	31.5**
IGA 0 jew 1, % li rrispondew ^{c, e}	9.7	15.1	21.7*
Ħakk NRS (titjib \geq 4 punti), % li rrispondew ^{c, f}	8.2	22.9*	38.2**
Bidla medja f'DLQI (SE) ^d	-4.95 (0.752)	-6.57 (0.494)	-7.95* (0.705)

BARI = Baricitinib; PBO = Placebo

*statistikament sinifikanti vs placebo mingħajr aġġustament għall-multipliċità; ** statistikament sinifikanti vs placebo b'aġġustament għall-multipliċità.

^a Il-pazjenti kollha kienu qed jieħdu kortikosteroidi topiċi fl-istess hin u l-pazjenti thallew jużaw inibituri topiċi ta' calcineurin.

^b Sett komplet t'analizi (FAS) li jinkludi l-pazjenti kollha li ġew magħżula b'mod arbitrarju.

^c Attribuzzjoni li Ma Rrispondewx: Pazjenti li rċevew trattament ta' salvataġġ jew li kellhom tagħrif nieqes ġew ikkunsidrati bħala li ma rrispondewx.

^d Tagħrif miġbur wara terapija ta' salvataġġ jew wara li l-prodott mediċinali twaqqaf b'mod permanenti ġie kkunsidrat bħala nieqes. Medji LS huma minn analizi ta' Mudell Imhallat b'Miżuri Ripetuti (MMRM *Mixed Model with Repeated Measures*).

^e Wiehed li jrispondi huwa definit bħala pazjent b'IGA 0 jew 1 ("ċar" jew "kważi ċar") b'tnaqqis ta' \geq 2 punti fuq l-iskala IGA 0-4.

^f Riżultati murija f'sottogrupp ta' pazjenti eligibbli għal evalwazzjoni (pazjenti b'ħakk NRS \geq 4 fil-linja bażi)

Alopeċja areata

L-effikaja u s-sigurtà ta' baricitinib darba kuljum ġew stmati fi studju wiehed adattiv ta' Fażi II/III (BRAVE-AA1) u studju wiehed ta' Fażi III (BRAVE-AA2). Il-porzjon ta' Fażi III tal-istudju BRAVE-AA1 u l-Fażi III tal-istudju BRAVE-AA2 kienu studji b'għażla arbitrarja, ikkontrollati bi placebo, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza kienet qed tintuża, ta' 36 gimgha b'fażijiet ta' estensjoni sa 200 gimgha. Fiz-żewġ studji ta' fażi III, il-pazjenti ntagħżlu b'mod arbitrarju għal placebo, 2 mg jew 4 mg baricitinib fi proporzjon ta' 2:2:3. Pazjenti eligibbli kienu adulti b'etajiet bejn 18 u 60 sena għall-pazjenti rġiel, u bejn 18 u 70 sena għall-pazjenti nisa, b'episodju attwali ta' aktar minn 6 xhur ta' alopeċja areata severa (xagħar mwaqqa' jkopri \geq 50 % tal-qurriegħa). Pazjenti b'episodju attwali ta' aktar minn 8 snin ma kinux eligibbli hlief jekk kien kemm episodji fejn ġie osservat li x-xagħar tela' fuq partijiet tal-qurriegħa affettwati f'dawn l-aħħar 8 snin. L-uniċi terapiji li ġew permissi biex jingħataw fl-istess waqt għal alopeċja areata kienu finasteride (jew inibituri oħra ta' 5 alpha reductase), minoxidil mill-ħalq jew topikali u soluzzjoni oftalmika ta' bimatoprost għax-xagħar ta' tebqet l-għajn, jekk kienu qed jingħataw b'doża stabbli meta ddaħħlu fl-istudju.

Bħala riżultat primarju, iż-żewġ studji stmaw il-proporzjon ta' individwi li kisbu punteġġ SALT (Severity of Alopecia Tool, Għodda tas-Severità tal-Alopeċja) ta' \leq 20 (80 % jew aktar mill-qurriegħa miksjia bix-xagħar) f'gimgha 36. B'mod addizzjonali ż-żewġ studji evalwaw l-istima tat-tabib ta' twaqqiġ ta' xagħar tal-ħuġbejn u ta' tebqet l-għajn bl-użu ta' skala ta' 4 punti (ClinRO Measure for Eyebrow Hair LossTM [Kejl ClinRO għal Twaqqiġ ta' Xagħar tal-ħuġbejn], ClinRO Measure for Eyelash Hair LossTM [Kejl ClinRO għal Twaqqiġ ta' Xagħar ta' Tebqet l-Għajn]).

Karatteristiċi tal-Linja bażi

Il-porzjon ta' Fażi III tal-istudju BRAVE-AA1 u tal-Fażi III tal-istudju BRAVE-AA2 inkluda 1 200 pazjent adult. Fil-gruppi tat-trattament, il-medja tal-età kienet 37.5 sena, 61 % tal-pazjenti kienu nisa. Il-medja tat-tul ta' żmien ta' alopeċja areata mill-bidu tagħha u l-medja tat-tul ta' żmien tal-episodju attwali li jaqa' x-xagħar kienu 12.2 sena u 3.9 snin, rispettivament. Il-punteġġ medjan ta' SALT fl-istudji kollha kien 96 (dan huwa ekwivalenti għal xagħar imwaqqa' f'96 % tal-qurriegħa), u madwar 44 % tal-pazjenti ġew irrappurati li kellhom alopecia universalis. Fl-istudji kollha, 69 % tal-pazjenti kellhom twaqqiġ sinifikanti jew kollu tax-xagħar tal-ħuġbejn fil-linja bażi u 58 % kellhom twaqqiġ sinifikanti jew kollu tax-xagħar ta' tebqet l-għajn, imkejjel bil-Kejl ClinRO b'punteġġi ta' 2 jew 3 għax-xagħar tal-ħuġbejn u ta' tebqet l-għajn. Madwar 90 % tal-pazjenti kienu rċivew tal-anqas trattament wiehed għal alopeċja areata f'xi punt qabel iddaħħlu fl-istudji, u 50 % tal-anqas immunosuppressant sistemiku wiehed. L-użu ta' trattamenti awtorizzati għal alopeċja areata fl-istess waqt ġie rrapportat f'4.3 % biss tal-pazjenti matul l-istudji.

Rispons kliniku

Fiż-żewġ studji, proporzjon b'mod sinifikanti akbar ta' pazjenti magħżula b'mod arbitrarju għal baricitinib 4 mg darba kuljum kisbu SALT ≤ 20 f'gimġha 36 meta mqabbel mal-placebo, bil-bidu anke sa minn gimġha 8 fl-istudju BRAVE-AA1 u gimġha 12 fl-istudju BRAVE-AA2. Effikaċja konsistenti dehret fil-parti l-kbira tal-iskopijiet finali sekondarji (Tabella 9). Figura 2 turi l-proporzjon ta' pazjenti li kisbu SALT ≤ 20 sa gimġha 36.

L-effetti tat-trattament fis-sottogruppi (sess, età, piż, eGFR, razza, reġjun ġeografiku, severità tal-marda, tul ta' żmien tal-episodju attwali ta' alopeċja areata) kienu konsistenti mar-riżultati fil-popolazzjoni globali tal-istudju f'gimġha 36.

Tabella 9. Effikaċja ta' baricitinib sa gimġha 36 għall-ġabra ta' studji (Effikaċja f'Gimġha 36 fil-Popolazzjoni Miġbura f'Daqqa^a)

	Ġabra ta' Data* minn BRAVE-AA1 (parti ta' fażi III minn studju ta' fażi II/III) u BRAVE-AA2 (studju ta' fażi III)		
	Placebo N=345	Baricitinib 2 mg N=340	Baricitinib 4 mg N=515
SALT ≤ 20 f'gimġha 36	4.1 %	19.7 %**	34.0 %**
SALT ≤ 20 f'gimġha 24	3.2 %	11.2 %	27.4 %**
Kejl ClinRO għal Twaqqiġ ta' Xagħar tal-Ħuġbejn ta' 0 jew 1 f'gimġha 36 b'titjib ta' ≥ 2 punti mil-linja bażi ^b	3.8 %	15.8 %	33.0 %**
Kejl ClinRO għal Twaqqiġ ta' Xagħar ta' Tebqet l-Għajn ta' 0 jew 1 f'gimġha 36 b'titjib ta' ≥ 2 punti mil-linja bażi ^b	4.3 %	12.0 %	33.9 %**
Bidla fi Skindex-16 adattata għal alopeċja areata dominju tal-emozzjonijiet, medja (SE) ^c	-11.33 (1.768)	-19.89 (1.788)	-23.81 (1.488)
Bidla fi Skindex-16 adattata għal alopeċja	-9.26 (1.605)	-13.68 (1.623)	-16.93 (1.349)

areata dominju tal-funzjoni, medja (SE) ^c			
--	--	--	--

ClinRO, clinician-reported outcome = riżultat irrappurtat mit-tabib; SE = standard error

^a Effikaċja f'Ġimgħa 36 fil-Popolazzjoni Miġbura f'Daqqa: Il-pazjenti kollha rreġistrati fil-porzjon ta' Fażi III tal-Istudju BRAVE-AA1 u fl-Istudju BRAVE-AA2.

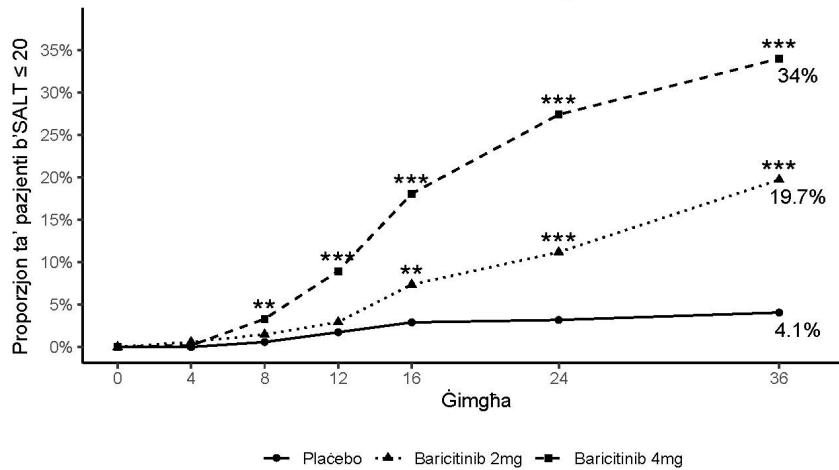
* Ir-riżultati tal-ġabra ta' analiżi huma f'konformità ma' dawk tal-istudji individwali

** Sinifikanti b'mod statistiku b'aġġustament għall-multipliċità fl-iskema ta' ttestjar bi grafika f'kull studju individwali.

^b Pazjenti b'Kejl ClinRO għal Twaqqiġ ta' Xagħar tal-Ħuġbejn b'punteġġ ta' ≥ 2 fil-linja bażi: 236 (Placebo), 240 (Baricitinib 2 mg), 349 (Baricitinib 4 mg). Pazjenti b'Kejl ClinRO għal Twaqqiġ ta' Xagħar ta' Tebqet l-Għajn b'punteġġ ta' ≥ 2 fil-linja bażi: 186 (Placebo), 200 (Baricitinib 2 mg), 307 (Baricitinib 4 mg). Iż-żewġ Kejl ClinRO jużaw skala ta' rispons ta' 4 punti li jvarjaw minn 0 li ma jindika l-ebda twaqqiġ ta' xagħar sa 3 li jindika li ma jista' jiġi nnutat l-ebda xagħar tal-ħuġbejn/ta' tebqet l-għajn.

^c Daqsijiet tal-kampjuni għall-analiżi fuq Skindex-16 adattat għal alopecia areata f'ġimgħa 36 huma n= 256 (Placebo), 249 (Baricitinib 2 mg), 392 (Baricitinib 4 mg).

Figura 2: Proporzjon ta' pazjenti b'SALT ≤ 20 sa ġimgħa 36 BRAVE AA-1/AA-2 miġbura flimkien



valur p għal baricitinib versus placebo ≤ 0.01 ; *valur p għal baricitinib versus placebo ≤ 0.001 .

Effikaċja sa ġimgħa 52

Il-proporzjon ta' pazjenti trattati b'baricitinib li kisbu SALT ≤ 20 komplew jiżdiedu wara ġimgħa 36, u lahaq id-39.0 % tal-pazjenti fuq baricitinib 4 mg f'ġimgħa 52. Ir-riżultati għas-sottopopolazzjonijiet ta' severità tal-marda fil-linja bażi u t-tul ta' żmien tal-episodu f'ġimgħa 52 kienu konsistenti ma' dawk osservati f'ġimgħa 36 u mar-riżultati tal-istudju tal-popolazzjoni globali.

Sottostudju ta' tnaqqis tad-doża bil-mod il-mod

Fl-istudju BRAVE-AA2, pazjenti li kienu rċievew baricitinib 4 mg darba kuljum sa mill-bidu tal-għażla arbitrarja u kisbu SALT ≤ 20 f'ġimgħa 52 intaġġżlu b'mod arbitrarju mill-ġdid b'mod fejn la l-investigaturi u lanqas l-ir-riżultati ma kienu jafu liema doża qed tintuża biex ikompli bid-doża ta' 4 mg darba kuljum jew inaqqsu d-doża għal 2 mg darba kuljum. Ir-riżultati juru li 96 % tal-pazjenti li baqgħu fuq baricitinib 4 mg u 74 % tal-pazjenti li ntgħażlu b'mod arbitrarju mill-ġdid għal baricitinib 2 mg zammew ir-rispons tagħhom f'ġimgħa 76.

Artrite idjopatika ġovanili

Il-programm ta' żvilupp kliniku ta' baricitinib għal artrite idjopatika ġovanili kien jikkonsisti minn studju wieħed prinċipali ta' Fażi III (JUVE-BASIS) li ntemm u studju wieħed ta' estensjoni *open-label* fit-tul dwar is-sigurtà li għadu għaddej (JUVE-X).

JUVE-BASIS kien studju kkontrollat bi placebo sa 44 ġimġha, bl-irtirar, magħmul b'mod arbitrarju u *double-blind* (DBW *double-blind randomised withdrawal*), li evalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' baricitinib meta mogħti darba kuljum lil pazjenti ta' sentejn sa inqas minn 18 -il sena b'artrite idjopatika ġovanili li ma rrispondewx b'mod adegwat jew kienu intolleranti għat-trattament b'mill-inqas DMARD konvenzjonali wieħed sintetiku jew bijoloġiku. Dan kien jinkludi pazjenti b'artrite idjopatika ġovanili poliartikulari (fattur ta' rewmatoidj pożittiv jew fattur ta' rewmatoidj negattiv), artrite idjopatika ġovanili li waqt il-kors tal-marda tiġi estiża għal aktar ġogi, artrite idjopatika ġovanili marbuta ma' entesite, u artrite psorjatika ġovanili skont kif imfissra mill-kriterji tal-Lega Internazzjonali tal-Assoċjazzjonijiet għar-Rewmatoloġija (ILAR *International League of Associations for Rheumatology*). Pazjenti li pparteċipaw f'JUVE-BASIS kienu eliġibbli biex jidhlu fl-istudju JUVE-X.

F'JUVE-BASIS, il-pazjenti rċevew baricitinib darba kuljum *open-label* għal madwar 12 -il ġimġha mill-linja bażi. Pazjenti ta' sentejn sa 9 snin irċevew 2 mg kuljum u pazjenti ta' 9 snin sa inqas minn 18 -il sena rċevew 4 mg kuljum, sabiex jiksbu espożizzjoni ekwivalenti għal doża ta' 4 mg fl-adulti. Fit-12 -il ġimġha, ġie rivedut ir-rispons għat-trattament (skont il-kriterji PedACR30) għal kull pazjent. Pazjenti li kisbu mill-inqas rispons PedACR30 ġew magħżula b'mod arbitrarju (proporzjon 1:1) biex jirċievu placebo jew biex jibqgħu fuq l-istess doża ta' baricitinib fil-fażi *double-blind*, ikkontrollata mill-placebo, ta' 32 ġimġha. Pazjenti li ma kisbux PedACR30 ingħataw il-possibbiltà li jidhlu f'JUVE-X.

Il-punt finali primarju ta' effikaċja ta' JUVE-BASIS kien iż-żmien sat-taħrix tal-marda mill-bidu tal-perjodu DBW sal-aħħar tal-perjodu DBW.

Karatteristiċi fil-linja bażi

Total ta' 220 pazjent daħlu f'JUVE-BASIS. Minn dawn, 163 (74.4 %) pazjent kienu eliġibbli biex b'mod arbitrarju jintgħażlu fil-perjodu DBW għal jew baricitinib (n=82) jew placebo (n=81). Kien hemm 144 pazjent b'artrite idjopatika ġovanili poliartikulari, 16 b'artrite idjopatika ġovanili li waqt il-kors tal-marda tiġi estiża għal aktar ġogi, 50 b'artrite idjopatika ġovanili marbuta ma' entesite u 10 b'artrite psorjatika ġovanili.

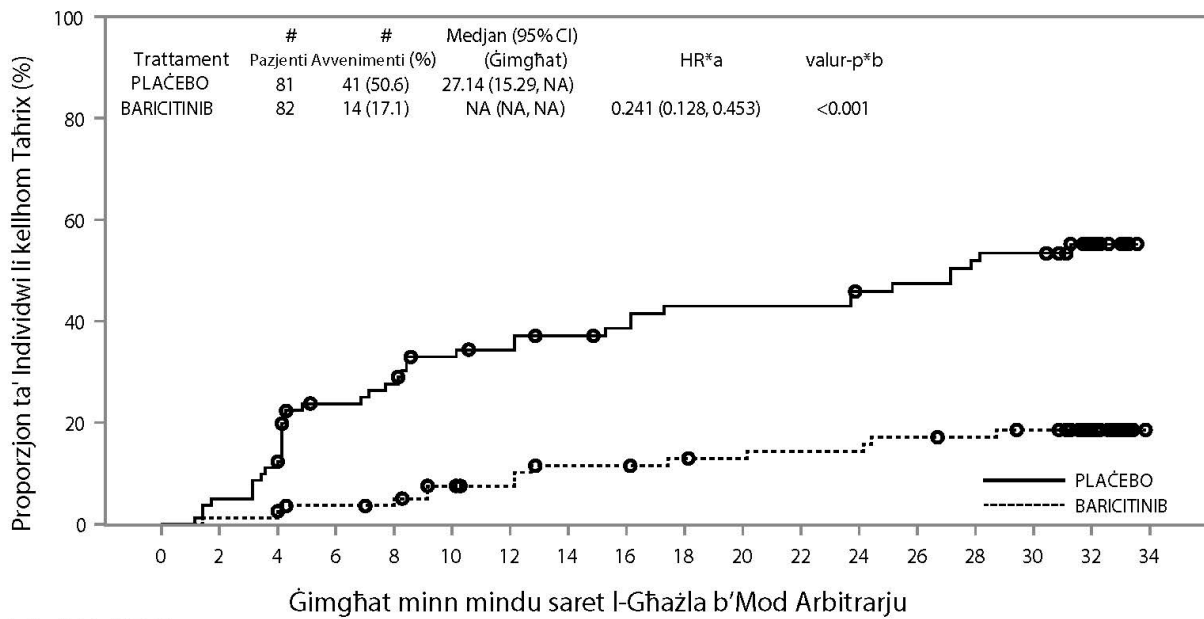
F'JUVE-BASIS, l-età medja kienet ta' 13 -il sena (devjazzjoni standard 3.4) u 69.1 % kienu nisa. In-numru ta' pazjenti f'kull grupp ta' età kienu kif ġejjin: 2 sa <6 snin: n=6; 6 sa <9 snin: n=9; 9 sa <12 -il sena: n=30; u 12 sa <18 -il sena: n=175 .

Iż-żmien medju rrapportat mill-pazjenti kollha fl-istudju minn meta saret id-dijanjosi ta' artrite idjopatika ġovanili kien ta' 4 snin. L-użu ta' terapiji konkomitanti kien simili fost il-gruppi kollha ta' trattament fil-perjodu DBW (l-aktar csDMARDs konkomitanti komuni kienu jinkludu MTX, sulfasalazine u leflunomide). Kien hemm total ta' 127 (57.7 %) pazjent fuq MTX fil-linja bażi.

Rispons kliniku

F'JUVE-BASIS, il-grupp ta' pazjenti ttrattati b'baricitinib kellhom żmien għat-taħrix tal-marda li b'mod sinifikanti kien aktar twil meta mqabbel ma' dawk li kienu qed jirċievu placebo (Figura 3). Barra minn hekk, aktar pazjenti ttrattati b'baricitinib kisbu valur ta' PedACR ta' 30/50/70/90/100 matul il-perjodu DBW, meta mqabbel ma' placebo.

Figura 3. Żmien sat-taħrix tal-marda waqt il-perjodu DBW



Nr. ta' Individwi f'Riskju

Żmien	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
PLAĊEBO	81 (4)	77 (6)	70 (9)	58 (3)	55 (4)	49 (1)	47 (2)	44 (1)	42 (3)	39 (0)	39 (0)	39 (2)	36 (1)	35 (3)	32 (1)	31 (1)	18 (0)	0
BARICITINIB	82 (1)	81 (1)	79 (1)	77 (1)	75 (2)	71 (0)	69 (3)	65 (0)	65 (1)	63 (0)	62 (1)	61 (0)	61 (2)	59 (0)	58 (1)	56 (0)	38 (0)	2 (0)

CI = *confidence interval*; HR = *hazard ratio*; NA = mhux applikabbli (*not applicable*); No. = numru
 *a HR – imqassma skont il-kategoriji ta' artrite idjopatika ġovanili (poliartikulari u oligoartikulari estiż kontra artrite marbuta ma' entesite u artrite psorjatika ġovanili).

*b valur-P huwa mit-test *logrank* imqassma skont il-kategoriji ta' artrite idjopatika ġovanili (poliartikulari u oligoartikulari estiż kontra artrite marbuta ma' entesite u artrite psorjatika ġovanili).

B'mod ġenerali, iż-żmien sat-taħrix tal-marda u r-riżultati tal-punteġġ PedACR kienu konsistenti fost is-sottotipi ta' artrite idjopatika ġovanili u l-karatteristiċi bażiċi (inklużi età, ġeografija, piż, użu preċedenti ta' bijoloġiċi, użu konkomitanti ta' MTX jew kortikosteroidi), u kienu konsistenti ma' daww fil-popolazzjoni taħt studju iġenerali.

Dermatite atopika pedjatrika

L-effikaċja u s-sigurtà ta' baricitinib flimkien ma' TCS ġew evalwati fi studju wieħed ta' 16-il ġimgħa, ta' Fażi III, li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod arbitrarju, ikkontrollat bi placebo, fejn la l-investigaturi u lanqas il-pazjenti ma kienu jafu liema sustanza kienet qed tintuża (BREEZE AD PEDS). L-istudju inkluda 483 pazjent b'dermatite atopika minn moderata sa severa ddefinita permezz ta' punteġġ IGA ≥ 3 , punteġġ EASI ≥ 16 , u involviment BSA ta' $\geq 10\%$. Pazjenti eliġibbli kellhom età minn sentejn sa anqas minn 18-il sena u kellhom ripons preċedenti mhux adegwat jew kienu intolleranti għal mediċini topiċi u kienu kandidati għal terapija sistemika. Il-pazjenti kollha ngħataw kortikosteroidi topikali ta' qawwa baxxa jew medja fl-istess waqt b'riċetta u l-pazjenti thallew jużaw inibituri topiċi ta' calcineurin matul l-istudju. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod arbitrarju għall-placebo jew doża baxxa, medja jew għolja ta' baricitinib ittestjata (li twassal għal esponiment ekwivalenti għal 1 mg, 2 mg jew 4 mg f'pazjenti adulti b'AD, rispettivament) fi proporzjon ta' 1:1:1:1. L-istudju kien jinkludi estensjoni fit-tul ta' 4 snin li għadha għaddeġja.

Karatteristiċi fil-linja bażi

Fil-gruppi kollha tat-trattament, 76% kienu Kawkasi, 15% kienu Asjatiċi u 3% kienu Suwed, 50% kienu nisa u l-medja tal-età kienet ta' 12-il sena bi 72% b'età tal-anqas ta' 10 snin u 28% b'età ta' anqas minn

10 snin. Pazjenti b'età ta' 6 snin u anqas kienu jghoddu 14% tal-popolazzjoni (6 snin [N=28], 5 snin [N=11], 4 snin [N=16], 3 snin [N=8], sentejn [N=5]). F'dan l-istudju, 38 % tal-pazjenti kellhom IGA ta' 4 fil-linja bażi (dermatite atopika severa), u 42 % tal-pazjenti kienu rċivew trattament sistemiku preċedenti għal dermatite atopika. Il-punteġġ EASI fil-linja bażi kien fuq firxa minn 12.2 sa 70.8, fil-linja bażi il-medja fuq ġimgha tal-Iskala Numerika li Tikklassifika l-Ħakk (NRS, Numeric Rating Scale) f'pazjenti b'età tal-anqas ta' 10 snin kienet 5.5 (SD = 2.6).

Rispons kliniku

Proporzjon akbar statistikament sinifikanti ta' pazjenti magħzula b'mod arbitrarju għad-doża ekwivalenti għal doża ta' baricitinib 4 mg kisbu rispons IGA ta' 0 jew 1 (riżultat primarju), EASI75, jew titjib ta' ≥ 4 punti fuq l-NRS ta' Ħakk meta mqabbla mal-plaċebo f'ġimgha 16 (Tabella 10). Figura 3 turi t-tul ta' żmien biex jinkiseb IGA ta' 0 jew 1.

L-effetti tat-trattament fis-sottogruppi (piż, età, sess tal-persuna, razza, severità tal-marda, u trattament preċedenti, inkluż immunosoppressanti) kienu konsistenti mar-riżultati fil-popolazzjoni globali tal-istudju.

Tabella 10. Effikaċja ta' baricitinib f'pazjenti pedjatriċi f'ġimgha 16^a

Studju	BREEZE-AD-PEDS	
	PBO	Ekwivalenti għal BARI 4 mg
N	122	120
IGA ta' 0 jew 1, % ta' persuni li rrispondew ^{b,c}	16.4	41.7**
EASI75, % ta' persuni li rrispondew ^c	32.0	52.5**
NRS ta' Ħakk (≥ 4 punti ta' titjib), % ta' persuni li rrispondew ^{c,d}	16.4	35.5**

BARI = Baricitinib; PBO = Plaċebo

** Sinifikanti b'mod statistiku vs plaċebo b'agġustament għall-multipliċità.

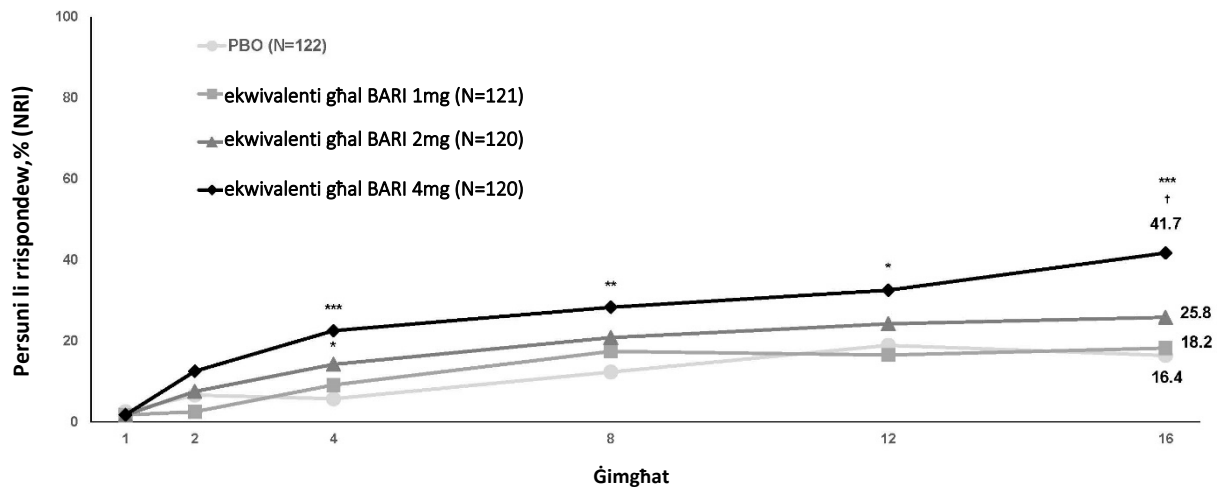
^a Popolazzjoni bl-Intenzjoni li Tiġi Trattata (ITT) (il-pazjenti kollha magħzula b'mod arbitrarju)

^b Persuni li rrispondew ġew iddefinti bħala pazjenti b'IGA ta' 0 jew 1 ("ċara" jew "kwazi ċara") bi tnaqqis ta' ≥ 2 punti fuq skala IGA minn 0-4.

^c Imputazzjoni tal-Persuni li Ma Rrispondewx: Il-pazjenti li rċivew trattament ta' salvataġġ jew b'*data* nieqsa tqiesu bħala persuni li ma rrispondewx.

^d Riżultati murija f'sottosett ta' pazjenti eliġibbli għall-valutazzjoni (pazjenti b'età ta' ≥ 10 snin b'NRS ta' Ħakk ≥ 4 fil-linja bażi, ekwivalenti għal BARI 4 mg N=62; Plaċebo, N = 55).

Figura 3. It-tul ta' żmien biex inkiseb IGA ta' 0 jew 1 b'titjib ≥ 2 punti f'pazjenti pedjatriċi sa ġimgħa 16



BARI=baricitinib; NRI=imputazzjoni tal-persuni li ma rrispondewx (non-responder imputation); PBO=placebo* p< 0.05; ** p< 0.01; *** p< 0.001 vs. PBO (valur-p nominali; analiżi ta' rigressjoni logistika); † Sinifikanti b'mod statistiku b'aġġustament għall-multipliċità

Proporzjon sinifikament akbar ta' pazjenti magħżula b'mod arbitrarju għad-doża ekwivalenti ta' baricitinib 4 mg kisbu titjib ta' ≥ 4 punti fl-NRS ta' Hakk meta mqabbel ma' placebo sa minn ġimgħa 4 (aġġustat għall-multipliċità).

Il-htieġa għall-użu ta' TCS fl-istess waqt tnaqqas kif muri minn tnaqqis medjan fil-kwantità ta' grammi ta' TCS użat għad-doża ekwivalenti għal baricitinib 4 mg versus placebo fuq perjodu ta' 16-il ġimgħa u numru medjan akbar ta' jiem mingħajr TCS għad-doża ekwivalenti għal baricitinib 4 mg (25 jum) versus placebo (11-il jum) fuq perjodu ta' 16-il ġimgħa.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'baricitinib f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fl-artrite idjopatika kronika, dermatite atopika u alopecja areata (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

L-effikaċja ta' baricitinib sa 12 mg/jum giet evalwata f'71 pazjent b'CANDLE (*chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature*, n=10), kondizzjonijiet marbuta ma' CANDLE (CANDLE-RC-(*related conditions*), n=9), SAVI (*Stimulator of interferon gene-Associated Vasculopathy with onset during Infancy*, n=8), Dermatomijsite ġovanili -*Juvenile DermatoMyositis* (JDM, n=5), u s-Sindrome Aicardi-Goutières (AGS, n=39). It-total ta' espożizzjoni ta' pazjenti f'sena (PYE - *patient-years of exposure*) kien ta' 251. Minhabba nuqqasijiet metodoloġiċi ma setgħetx tittiehed konkluzjoni definittiva dwar l-effikaċja ta' baricitinib f'dawn il-pazjenti. Għalkemm l-iskemi ta' sigurtà wrew xi xebħ mal-indikazzjonijiet fl-adulti, ħafna drabi l-frekwenzi tal-avvenimenti avversi kienu oġhla. Ġew osservati tlett imwiet, fil-popolazzjoni AGS; mhuwiex ċar jekk dawn l-imwiet kienu relatati mat-treatment b'baricitinib.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara għoti ta' baricitinib mill-ħalq, zieda fl-esponiment sistemiku fi proporzjon mad-doża giet osservata fil-firxa tad-doża terapewtika. Il-PK ta' baricitinib hija lineari rigward il-ħin.

Assorbiment

Wara għoti mill-ħalq, baricitinib jiġi assorbit malajr b' t_{max} medjan ta' madwar siegħa (firxa 0.5 - 3.0 siegħa) u bijodisponibbiltà assoluta ta' madwar 79% (CV = 3.94%). It-teħid tal-ikel wassal għal tnaqqis fl-esponiment sa 14%, tnaqqis fis- C_{max} sa 18% u t_{max} imdewwem b'0.5 sigħat. L-għoti mal-ikel ma kienx assoċjat ma' effett rilevanti b'mod kliniku fuq l-esponiment.

Distribuzzjoni

Il-medja tal-volum ta' distribuzzjoni wara għoti ta' infuzjoni fil-vini kienet 76 L, li tindika distribuzzjoni ta' baricitinib għot-tessuti. Madwar 50% ta' baricitinib huwa marbut mal-proteini tal-plażma.

Bijotrasformazzjoni

Il-metaboliżmu ta' baricitinib huwa medjat minn CYP3A4, b'anqas minn 10% tad-doża identifikata li tghaddi minn bijotrasformazzjoni. Ma kien hemm l-ebda metaboliti kwantifikabbli fil-plażma. Fi studju farmakoloġiku kliniku, baricitinib tneħħa b'mod predominanti bħala s-sustanza attiva mhux mibdula fl-awrina (69%) u fl-ippurgar (15%) u ġew identifikati biss 4 metaboliti ossidattivi minuri (3 fl-awrina; 1 fl-ippurgar) li jagħmlu 5% u 1% tad-doża, rispettivament. *In vitro*, baricitinib huwa substrat għal CYP3A4, OAT3, Pgp, BCRP u MATE2-K, u jista' jkun inibitur klinikament rilevanti tat-trasportaturi OCT1 (ara sezzjoni 4.5). Baricitinib mhuwiex inibitur tat-trasportaturi OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 u MATE2-K f'koncentrazzjonijiet li huma klinikament rilevanti.

Eliminazzjoni

Eliminazzjoni mill-kliwi hija l-mekkaniżmu prinċipali għat-tneħħija ta' baricitinib permezz ta' filtrazzjoni mill-glomeruli u sekrezzjoni attiva permezz ta' OAT3, Pgp, BCRP u MATE2-K. Fi studju ta' farmakoloġija klinika, madwar 75% tad-doża mogħtija giet eliminata fl-awrina, filwaqt li madwar 20% tad-doża kienet eliminata fl-ippurgar.

Il-medja tat-tneħħija apparenti (CL/F) u l-*half-life* f'pazjenti b'artrite rewmatoid kienet 9.42 L/siegħa (CV = 34.3%) u 12.5 sigħat (CV = 27.4%), rispettivament. Is- C_{max} u l-AUC fl-istat fiss huma 1.4 u 2.0 drabi oghla, rispettivament, f'individwi b'artrite rewmatoid meta mqabbla ma' individwi f'saħħithom.

Il-medja tat-tneħħija apparenti (CL/F) u l-*half-life* f'pazjenti b'dermatite atopika kienet 11.2 L/siegħa (CV = 33.0%) u 12.9 sigħat (CV = 36.0%), rispettivament. Is- C_{max} u l-AUC fl-istat fiss f'pazjenti b'dermatite atopika huma 0.8 darbiet daww li dehru f'artrite rewmatoid.

Il-medja tat-tneħħija apparenti (CL/F) u l-*half-life* f'pazjenti b'alopecja areata kienet 11.0 L/siegħa (CV = 36.0%) u 15.8 sigħat (CV = 35.0%), rispettivament. Is- C_{max} u l-AUC fl-istat fiss f'pazjenti b'alopecja areata huma 0.9 darbiet daww li dehru f'artrite rewmatoid.

Indeboliment renali

Il-funzjoni tal-kliwi nstabet li taffettwa l-esponiment għal baricitinib b'mod sinifikanti. Il-proporzjonijiet medji tal-AUC f'pazjenti b'indeboliment ħafif u moderat tal-kliwi għal pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi huma 1.41 (90% CI: 1.15-1.74) u 2.22 (90% CI: 1.81-2.73), rispettivament. Il-proporzjonijiet medji tas- C_{max} f'pazjenti b'indeboliment ħafif u moderat tal-kliwi għal pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi

huma 1.16 (90%CI: 0.92-1.45) u 1.46 (90%CI: 1.17-1.83), rispettivament. Ara sezzjoni 4.2 għal rakkomandazzjonijiet tad-doża.

Indeboliment epatiku

Ma kien hemm l-ebda effett kliniku rilevanti fuq il-PK ta' baricitinib f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-fwied. L-użu ta' baricitinib ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied.

Anzjani

Età ta' ≥ 65 sena jew ta' ≥ 75 sena ma kellha l-ebda effett fuq l-epsoniment għal baricitinib (C_{max} u AUC).

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika f'pazjenti pedjatriki b'artrite idjopatika giovanili

Il-half-life f'pazjenti pedjatriki minn sentejn sa inqas minn 18 -il sena kienet ta' 8 sa 9 sigħat.

L-espożizzjoni f'pazjenti pedjatriki li jiżnu <30 kg u ≥ 30 kg: F'pazjenti < 30 kg b'età medja u margni ta' 8.1 (2.0-16.0) snin, il-medja u s-CV% għall-AUC u s-Cmax kienu 381 h*ng/mL (76%) u 62.1 ng/mL (39%), rispettivament. F'pazjenti ≥ 30 kg b'età medja u margni ta' 14.1 (9.0 – 17.0), il-medja u s-CV% għall-AUC u s-Cmax kienu 438 h*ng/mL (68%) u 60.7 ng/mL (30%), rispettivament.

L-espożizzjoni f'pazjenti pedjatriki li jiżnu 10 sa <20 kg u 20 sa <30 kg: F'pazjenti 10 to < 20 kg b'età medja u margni ta' 5.1 (2.0-8.0) snin, il-medja u s-CV% għall-AUC u s-Cmax kienu 458 h*ng/mL (81%) u 77.6 ng/mL (38%), rispettivament. F'pazjenti 20 to < 30 kg b'età medja u margni ta' 10.3 (6.0 – 16.0), il-medja u s-CV% għall-AUC u s-Cmax kienu 327 h*ng/mL (66%) u 51.2 ng/mL (22%), rispettivament.

Farmakokinetika f'pazjenti pedjatriki b'dermatite atopika

Il-medja tal-half-life f'pazjenti pedjatriki minn sentejn sa anqas minn 18-il sena kienet minn 13 sa 18-il siegħa.

Esponiment f'pazjenti pedjatriki li jiżnu < 30 kg u ≥ 30 kg: F'pazjenti < 30 kg b'età medja u firxa ta' 6.4 (2.0-11.1) sena, il-medja u s-CV% għall-AUC u s-Cmax kienet 404 sigħat*ng/mL (78%) u 60.4 ng/mL (28%), rispettivament. F'pazjenti ≥ 30 kg b'età medja u firxa ta' 13.5 (6.2 – 17.9), il-medja u s-CV% għall-AUC u s-Cmax kienet 529 siegħa*ng/mL (102%) u 57.0 ng/mL (42%), rispettivament.

Esponiment f'pazjenti li jiżnu minn 10 sa < 20 kg u minn 20 sa <30 kg: F'pazjenti minn 10 sa < 20 kg b'età medja u firxa ta' 4.8 (2.0-6.9) sena, il-medja u s-CV% għall-AUC u s-Cmax kienet 467 siegħa*ng/mL (80%) u 73.4 ng/mL (21%), rispettivament. F'pazjenti minn 20 sa < 30 kg b'età medja u firxa ta' 7.5 (4.8 – 11.1), il-medja u s-CV% għall-AUC u s-Cmax kienet 363 siegħa*ng/mL (72%) u 52.0 ng/mL (21%), rispettivament.

Fatturi intrinżiċi oħra

Il-piż tal-ġisem, età, is-sess tal-persuna, ir-razza, u l-etniċità ma kellhomx effett klinikament rilevanti fuq il-PK ta' baricitinib f'pazjenti adulti. L-effetti medji tal-fatturi intrinżiċi fuq il-parametri PK (AUC u C_{max}) kienu ġeneralment fil-varjabilità PK ta' bejn individwu u ieħor ta' baricitinib. Għalhekk, ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża abbażi ta' dawn il-fatturi tal-pazjenti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku fuq il-ġeni u riskju ta' kanċer, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Tnaqqis fil-limfoċiti, fl-eosinofili u fil-basofili kif ukoll tnaqqis fil-kwantità ta' limfojd fl-organi/fit-tessuti tas-sistema immuni ġew osservati fil-ġrieden, fil-firien u fil-klieb. Infezzjonijiet opportunistiċi marbuta ma' demodikozi (marda tal-ġilda tal-annimali) kienu osservati fil-klieb f'esponimenti madwar 7 darbiet l-esponiment tal-bniedem. Tnaqqis fil-parametri taċ-ċelluli ħomor tad-demmm ġew osservati fil-ġrieden, fil-firien u fil-klieb f'esponimenti ta' madwar 6 sa 36 darba l-esponiment tal-bniedem. Degenerazzjoni tal-għadma tan-nofs tas-sider minn fejn isir tkabbir ġiet osservata f'xi klieb b'incidenza baxxa u anke fl-annimali ta' kontroll, iżda b'effett li kellu relazzjoni mad-doża f'dak li għandu x'jaqsam mas-severità. Bhalissa mhux magħruf jekk dan huwiex rilevanti b'mod kliniku.

Fi studji dwar tossiċità fir-riproduzzjoni fil-far u l-fenek, baricitinib intwera li jnaqqas it-tkabbir/piż tal-fetu u jipproduċi formazzjonijiet ħżiena fl-iskelettu (b'esponimenti ta' madwar 10 darbiet u 39 darba aktar mill-esponiment uman, rispettivament). Ma ġew osservati l-ebda effetti avversi fuq il-fetu f'esponimenti li kienu darbtejn aktar mill-esponiment tal-bniedem abbażi tal-AUC.

Fi studju kombinat ta' fertilità fil-far raġel/mara, baricitinib naqqas it-twettiq totali ta' tagħmmir (tnaqqis fl-indiċi tal-fertilità u l-konċepiment). Fil-firien nisa kien hemm tnaqqis fl-għadd tal-*corpora lutea* u l-postijiet ta' implantazzjoni, zieda fit-telf qabel l-impjantazzjoni, u/jew effetti avversi fuq is-sopravivenza tal-embriji ġewwa l-utru. Minhabba li ma kien hemm l-ebda effetti fuq l-iskopijiet finali tal-ispermatogenezi (stmat permezz ta' istopatoloġija) jew tas-semen/tal-isperma fil-firien irġiel, it-tnaqqis fit-twettiq totali ta' tgħammir x'aktarx kien riżultat ta' dawn l-effetti fin-nisa.

Baricitinib instab fil-ħalib ta' firien li kienu qed ireddgħu. Fi studju ta' qabel u wara l-iżvilupp, ġew osservati tnaqqis fil-piżijiet tal-frieħ u tnaqqis fis-sopravivenza wara t-twelid f'esponimenti 4 darbiet u 21 darba aktar, rispettivament, mill-esponiment uman.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qlub tal-pilloli

cellulose, microcrystalline
croscarmellose sodium
magnesium stearate
mannitol

Il-kisja tar-rita

iron oxide aħmar (E172)
lecithin (soya) (E322)
macrogol
poly (vinyl alcohol)
talc
titanium dioxide (E171)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Olumiant 1 mg pilloli miksijin b'rita

Folji tal-aluminju u tal-polyvinylchloride/polyethylene/polychlorotrifluoroethylene f'kartun ta' 14 jew 28 pillola miksijin b'rita.

Folji tal-aluminju u tal-polyvinylchloride/aluminju/poliamide orientat b'sarbut toqob biex tinqata' doża waħda f'kartun ta' 28 x 1 pilloli miksijin b'rita.

Olumiant 2 mg u 4 mg pilloli miksijin b'rita

Folji tal-aluminju u tal-polyvinylchloride/polyethylene/polychlorotrifluoroethylene f'kartuna ta' 14, 28, 35, 56, 84 jew 98 pillola miksija b'rita.

Folji tal-aluminju u tal-polyvinylchloride/aluminju/poliamide orientat b'sarbut toqob biex tinqata' doża waħda f'kartun ta' 28 x 1 jew 84 x 1 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Għal pazjenti pedjatriċi li mhumiex kapaċi jibilgħu l-pilloli sħaħ, jista' jiġi kkunsidrat li l-pilloli jinxterdu fl-ilma. Ilma biss għandu jintuża sabiex ixxerred il-pillola. Għandhom jinxterdu biss in-numru ta' pilloli meħtieġa għad-doża.

- Qiegħed il-pillola sħiħa f'kontenitur b'5-10 mL ta' ilma f'temperatura tal-kamra u dawwar bil-mod il-kontenitur sabiex il-pillola tinxtered. Tista' tiegħu sa 10 minuti sakemm il-pillola tinxtered f'suspensjoni opaka ta' kulur roża ċar. Jista' jkun hemm xi sediment mal-qiegħ.
- Wara li l-pillola tinxtered, erġa' dawwar bil-mod il-kontenitur u aġti minnufih is-suspensjoni kollha.
- Laħlaħ il-kontenitur b'5-10 mL ta' ilma f'temperatura tal-kamra u aġti minnufih il-kontenut kollu.

Il-pillola mxerda fl-ilma hija stabbli għal 4 sigħat f'temperatura tal-kamra.

Jekk għal kwalunkwe raġuni ma tingħatax is-suspensjoni kollha, ixxerri u tagħti pillola oħra iżda stenna għad-doża skedata li jmiss.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ġigijiet lokali..

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Olumiant 1 mg pilloli miksijin b'rita

EU/1/16/1170/017
EU/1/16/1170/018
EU/1/16/1170/019

Olumiant 2 mg pilloli miksijin b'rita

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 pilloli miksijin b'rita

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 TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 13 Frar 2017

Data tal-aħħar tiġdid: 12 Novembru 2021

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Qabel baricitinib jitpoġġa fuq is-suq f'kull Stat Membru, l-MAH għandu jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-materjali edukattivi, inkluż il-mezzi ta' komunikazzjoni, il-mod ta' kif se ssir id-distribuzzjoni, u kwalunkwe aspett ieħor tal-programm, mal-Awtorità Kompetenti Nazjonali.

L-oġġettivi prinċipali tal-programm qegħdin biex il-persuni li jordnawh b'riċetta jkun konxji tar-riskji assoċjati mal-użu tal-prodott, u biex jiġbdu l-attenzjoni għall-miżuri speċifiċi ta' minimizzazzjoni tar-riskji li għandhom jittiehdu qabel u waqt it-trattament b'baricitinib.

L-MAH għandu jiżgura li, f'kull Stat Membru fejn baricitinib ikun fis-suq, il-professjonisti kollha fil-qasam tal-kura tas-saħħa li huma mistennija jiktbu riċetta għal baricitinib jiġu pprovvduti bil-materjal edukattiv għat-tabib, li għandu jkun fih:

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Il-Fuljett ta' Tagħrif inkluz il-Kartolina tat-Twissija għall-Pazjent
- Il-gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biex issostni l-għoti ta' pariri lill-pazjent
- Kartolini tat-Twissija għall-Pazjent addizzjonali

Il-gwida għall-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa għandu jkun fiha l-elementi l-aktar importanti li ġejjin:

- Dikjarazzjonijiet dwar l-indikazzjoni u l-pożoloġija pprovduti sabiex jiġi enfasizzat f'min għandu jintuża baricitinib.
- Li baricitinib iżid ir-riskju possibbli ta' infezzjonijiet. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex ifittxu attenzjoni medika immedjatement, jekk jidhru sinjali u sintomi li jissuġġerixxu infezzjoni. Peress li hemm inċidenza ogħla ta' infezzjonijiet fl-anzjani u fil-popolazzjonijiet dijabetiċi in generali, wieħed għandu juża l-kawtela fit-trattament tal-anzjani u f'pazjenti bid-dijabete. F'pazjenti li għandhom 65 sena u aktar, baricitinib għandu jintuża biss jekk ma jkunx disponibbli trattament xieraq alternattiv.
- Li l-użu ta' baricitinib għandu jitwqqaf f'każ ta' erpete zoster jew kwalunkwe infezzjoni oħra li ma tirrispondix għal trattament standard sakemm l-avveniment jgħaddi. Il-pazjenti m'għandhomx jingħataw tilqim permezz ta' vaċċini hajjin attenwati ftit żmien qabel u wara trattament b'baricitinib.
- Qabel ma jinbeda t-trattament, huwa rrakkomandat li l-pazjenti kollha, u b'mod partikulari pazjenti pedjatriċi, jkunu hađu t-tilqim kollu meħtieġ skont il-linji gwida kurrenti ta' immunizzazzjoni.
- Il-persuni li qed jordnawh b'riċetta għandhom jeżaminaw lill-pazjenti għal epatite virali qabel jibdeu it-trattament b' baricitinib. Għandu jiġi aċċertat ukoll li ma hemmx tuberkułozi attiva.
- Li l-użu ta' baricitinib huwa assoċjat ma' iperlipidemija; it-tobba għandhom jimmonitorjaw il-parametri tal-lipidi tal-pazjent u jimmaniġġjaw l-iperlipidemija, jekk din tiġi nnutata.
- Baricitinib iżid ir-riskju ta' trombozi fil-vini u ta' emboliżmu pulmonari. Baricitinib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'fatturi ta' riskju magħrufa għal DVT/PE minbarra fatturi ta' riskju kardjovaskulari jew ta' tumuri malinni. Il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa biex ifittxu attenzjoni medika minnufih jekk jidhru xi sinjali jew sintomi ta' DVT/PE.
- Li hemm il-possibbiltà ta' zieda fir-riskju ta' MACE f'pazjenti b'ċerti fatturi ta' riskju bl-użu tat-trattament b'inibitur ta' JAK, inkluz baricitinib. F'pazjenti li għandhom 65 sena u aktar, pazjenti li bħalissa jpejpu jew fil-passat għamlu żmien twil ipejpu, u pazjenti b'fatturi ta' riskju kardjovaskulari oħra, baricitinib għandu jintuża biss jekk ma jkunx disponibbli trattament xieraq alternattiv.
- Li limfoma u tumuri malinni oħra ġew irrapportati f'pazjenti li rċevew inibituri ta' JAK, inkluz baricitinib. F'pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena, pazjenti li bħalissa jpejpu jew fil-passat għamlu żmien twil ipejpu, jew b'fatturi ta' riskju oħra għal tumuri malinni (e.ż. tumuri malinni fil-preżent jew passat mediku ta' tumuri malinni), baricitinib għandu jintuża biss jekk ma jkunx disponibbli trattament xieraq alternattiv.
- Li baricitinib huwa kontraindikata fit-tqala minhabba li dejta ta' qabel l-użu kliniku uriet tnaqqis fit-tkabbir tal-fetu u formazzjonijiet hżiena. Il-persuni li qed jordnawh b'riċetta għandhom jagħtu parir lil nisa' f'età li jista' jkollhom it-tfal biex jużaw kontraċezzjoni matul it-trattament u għal ġimgħa wara li jispiċċa. Jekk tkun qed tiġi kkunsidrata tqala ppjanata, it-trattament b'baricitinib għandu jitwaqqaf.
- L-iskop u l-użu tal-Kartolina tat-Twissija għall-Pazjent

Il-kartolina tat-twissija għall-pazjent għandu jkun fiha l-messaġġi l-aktar importanti li ġejjin:

- Li t-tattament b'baricitinib jista' jżid ir-riskju ta' infezzjonijiet, u attivazzjoni mill-ġdid ta' virusis li jistgħu jsiru serji jekk mhux ittrattati.
- Sinjali u sintomi ta' infezzjonijiet inkluz sintomi generali, u b'mod speċifiku sinjali u sintomi ta' erpete zoster u tuberkułozi; u twissija għall-pazjenti biex ifittxu għajjnuna medika immedjata jekk jidhru sinjali u sintomi li jissuġġerixxu infezzjoni.
- Pazjenti għandhom ifittxu attenzjoni medika immedjata jekk iseħħu sinjali u sintomi ta' infart mijokardjaku jew puplesija.

- Li baricitinib m'għandux jittiehed waqt it-tqala u li n-nisa għandhom jinfirmaw lit-tabib tagħhom jekk jinqabdu (jew jixtiequ jinqabdu) tqal
- Li baricitinib jista' jikkawża xi koagulu ta' demm fis-sieq li jista' jmur fil-pulmun; qed tiġi pprovduta deskrizzjoni tas-sinjali u s-sintomi, flimkien ma' twissija li l-pazjenti għandhom ifittxu attenzjoni medika minnufih jekk jidhru xi sinjali jew sintomi li jissuġġerixxu xi koagulu tad-demm.
- Li baricitinib jista' jikkawża kanċer tal-ġilda li mhuwiex melanoma u li l-pazjenti għandhom jikkellmu mat-tabib tagħhom jekk jidhru xi leżjonijiet godda fuq il-ġilda waqt jew wara t-terapija jew jekk leżjonijiet eżistenti jitbiddlu fid-dehra, għid lit-tabib tiegħek.
- Id-dettalji biex jiġi kkuntattjat min qed jordnah b'ricetta
- Li l-Kartolina tat-Twissija għall-Pazjent għandha tingarr mill-pazjent f'kull hin u li huma għandhom juruha lill professjonisti oħra fl-qasam tal-kura tas-saħħa involuti fit-trattament tagħhom.

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUN GHALL-PILLOLI MIKSIJIN B'RITA TA' 1 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Olumiant 1 mg pilloli miksijin b'rita
baricitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 1 mg baricitinib

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksijin b'rita
28 pillola miksija b'rita
28 x 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

Għandu jiġi nkluz il-kodiċi QR+ www.olumiant.eu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQQ MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1170/017	(14-il pillola miksijin b'rita)
EU/1/16/1170/018	(28 pillola miksijin b'rita)
EU/1/16/1170/019	(28 x 1 pillola miksija b'rita)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Olumiant 1 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI KALENDARJU GHALL-PILLOLI TA' 1 MG MIKSIJIN B'RITA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Olumiant 1 mg pilloli
baricitinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Lilly

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

It-Tnejn
It-Tlieta
L-Erbgħa
Il-Hamis
Il-Ġimgħa
Is-Sibt
Il-Hadd

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI MTAQQBA BIEX TINQATA' DOŻA WAHDA GHALL-PILLOLI TA' 1 MG MIKSIJIN B'RITA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Olumiant 1 mg pilloli
baricitinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Lilly

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUN GHALL-PILLOLI MIKSIJIN B'RITA TA' 2 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Olumiant 2 mg pilloli miksijin b'rita
baricitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 2 mg baricitinib

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
35 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita
28 x 1 pillola miksija b'rita
84 x 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

Għandu jġi nkluż il-kodiċi QR+ www.olumiant.eu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1170/001	(14-il pillola miksija b'rita)
EU/1/16/1170/002	(28 pillola miksija b'rita)
EU/1/16/1170/003	(28 x 1 pillola miksija b'rita)
EU/1/16/1170/004	(35 pillola miksija b'rita)
EU/1/16/1170/005	(56 pillola miksija b'rita)
EU/1/16/1170/006	(84 pillola miksija b'rita)
EU/1/16/1170/007	(84 x 1 pillola miksija b'rita)
EU/1/16/1170/008	(98 pillola miksija b'rita)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Olumiant 2 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI KALENDARJU GHALL-PILLOLI TA' 2 MG MIKSIJA B'RITA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Olumiant 2 mg pilloli
baricitinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Lilly

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

It-Tnejn
It-Tlieta
L-Erbgħa
Il-Hamis
Il-Ġimgħa
Is-Sibt
Il-Hadd

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI MTAQQBA BIEX TINQATA' DOŻA WAHDA GHALL-PILLOLI TA' 2 MG MIKSIJIN B'RITA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Olumiant 2 mg pilloli
baricitinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Lilly

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUN GHALL-PILLOLI MIKSIJIN B'RITA TA' 4 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Olumiant 4 mg pilloli miksijin b'rita
baricitinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 4 mg baricitinib

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
35 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita
28 x 1 pillola miksija b'rita
84 x 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

Għandu jġi nkluż il-kodiċi QR + www.olumiant.eu

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQQ MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/16/1170/009	(14-il pillola miksija b'rita)
EU/1/16/1170/010	(28 pillola miksija b'rita)
EU/1/16/1170/011	(28 x 1 pillola miksija b'rita)
EU/1/16/1170/012	(35 pillola miksija b'rita)
EU/1/16/1170/013	(56 pillola miksija b'rita)
EU/1/16/1170/014	(84 pillola miksija b'rita)
EU/1/16/1170/015	(84 x 1 pillola miksija b'rita)
EU/1/16/1170/016	(98 pillola miksija b'rita)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Olumiant 4 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI KALENDARJU GHALL-PILLOLI TA' 4 MG MIKSIJA B'RITA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Olumiant 4 mg pilloli
baricitinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Lilly

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

It-Tnejn
It-Tlieta
L-Erbgħa
Il-Hamis
Il-Ġimgħa
Is-Sibt
Il-Hadd

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI MTAQQBA BIEX TINQATA' DOŻA WAHDA GHALL-PILLOLI TA' 4 MG MIKSIJIN B'RITA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Olumiant 4 mg pilloli
baricitinib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Lilly

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Olumiant 1 mg pilloli miksijin b'rita
Olumiant 2 mg pilloli miksijin b'rita
Olumiant 4 mg pilloli miksijin b'rita
baricitinib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Olumiant u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Olumiant
3. Kif għandek tieħu Olumiant
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Olumiant
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Olumiant u għalxiex jintuża

Olumiant fih is-sustanza attiva baricitinib. Huwa jagħmel parti minn grupp ta' medicini msejha inibituri ta' Janus kinase, li jgħinu biex inaqqsu l-infjammazzjoni.

Artrite rewmatojd

Olumiant jintuża biex jitratta adulti b'artrite rewmatojd, marda infjammatorja tal-ġogi, minn moderata sa severa, jekk terapija qabel ma ħadmitx sew biżżejjed jew ma kinitx ittollerata. Olumiant jista' jintuża waħdu jew flimkien ma' xi medicini oħra, bħal methotrexate.

Olumiant jaħdem billi jnaqqas l-attività ta' enzima fil-ġisem msejha 'Janus kinase', li hija involuta fl-infjammazzjoni. Billi jnaqqas l-attività ta' din l-enzima, Olumiant jgħin biex jitnaqqsu l-uġiġħ, l-ebusija u n-nefha fil-ġogi tiegħek, l-għeja, u jgħin biex idewwem li issir ħsara lill-għadam u l-qarquca fil-ġogi. Dawn l-effetti jistgħu jgħinuk tagħmel l-attivitajiet normali ta' kuljum u b'hekk itejbu l-kwalità tal-ħajja marbuta mas-saħħa tal-pazjenti b'artrite rewmatojd.

Dermatite atopika

Olumiant jintuża biex jitratta tfal mill-età ta' sentejn, adolexxenti u adulti b'dermatite atopika moderata għal severa, magħrufa wkoll bħala ekzema atopika. Olumiant jista' jintuża ma' medicini tal-ekzema li tapplika fuq il-ġilda jew jista' jintuża waħdu.

Olumiant jaħdem billi jnaqqas l-attività ta' enzima fil-ġisem msejha 'Janus kinase', li hija involuta fl-infjammazzjoni. Billi jnaqqas l-attività ta' din l-enzima, Olumiant jgħin biex itejjeb il-kundizzjoni tal-ġilda tiegħek u jnaqqas il-ħakk. Barra minn hekk, Olumiant jgħin biex itejjeb id-disturb tal-irqad (minħabba l-ħakk) u l-kwalità inġenerali tal-ħajja. Ġie muri wkoll li Olumiant itejjeb is-sintomi t'ugħiġ fil-ġilda, ansjetà, u dipressjoni assoċjati ma' dermatite atopika.

Alopecja areata

Olumiant jintuża għat-trattament ta' adulti b'alopecja areata severa, marda awtoimmuni karatterizzata minn twaqqigh tax-xagħar mill-qurriegħa, mill-wiċċ u xi drabi minn partijiet oħra tal-ġisem b'infjammazzjoni li ma tħallix marki, li tista' tkun rikorrenti u progressiva.

Olumiant jaħdem billi jnaqqas l-attività ta' enzima imsejha 'Janus kinase' fil-ġisem, li hija assoċjata mal-infjammazzjoni. Billi jnaqqas l-attività ta' din l-enzima, Olumiant jgħin biex ix-xagħar jerga' jikber fuq il-qurriegħa, il-wiċċ u partijiet oħra tal-ġisem milquta mill-marda.

Artrite idjopatika ġovanili poliartikulari, artrite marbuta ma' entesite u artrite psorjatika ġovanili

Olumiant jintuża għat-trattament ta' artrite idjopatika ġovanili poliartikulari attiva, marda infjammatorja tal-ġogi, fit-tfal ta' sentejn u ikbar.

Olumiant jintuża wkoll għat-trattament ta' artrite attiva marbuta ma' entesite, marda infjammatorja tal-ġogi u tal-postijiet fejn l-għerq jingħaqqad mal-għadma, fit-tfal ta' sentejn u ikbar.

Olumiant jintuża wkoll għat-trattament ta' artrite psorjatika ġovanili attiva, kondizzjoni li hija marda infjammatorja tal-ġogi ħafna drabi flimkien ma' psorjasi, fit-tfal ta' sentejn u ikbar.

Olumiant jista' jintuża wahdu jew flimkien ma' methotrexate.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Olumiant

Tihux Olumiant

- jekk inti allergiku għal baricitinib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel u waqt it-trattament b'Olumiant jekk inti:

- għandek iżjed minn 65. Pazjenti b'età ta' 65 sena u iżjed jistgħu jkunu f'riskju ogħla ta' infezzjonijiet, problemi tal-qalb inkluż attakk tal-qalb u xi tipi ta' kanċer. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek jekk Olumiant huwiex xieraq għalik.
- għandek infezzjoni, jew jekk inti sikwit ikollok infezzjonijiet. Għid lit-tabib tiegħek jekk inti jkollok sintomi bħal deni, feriti, thossok aktar għajjen mis-soltu jew problemi fis-snien minħabba li dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni. Olumiant jista' jnaqqas il-ħila biex il-ġisem jiġġieled l-infezzjonijiet u jista' jġieghel infezzjoni li jkun hemm diġà tmur għall-agħar jew iżid iċ-ċans li inti tiehu infezzjoni ġdida. Jekk għandek id-dijabete jew għandek iżjed minn 65 sena jista' jkollok aktar ċans li jkollok xi infezzjonijiet.
- għandek, jew qatt kellek it-tuberkulozi. Jaf tkun teħtieġ testijiet biex tiċċekkja għat-tuberkulozi qabel ma inti tingħata Olumiant. Għid lit-tabib tiegħek jekk inti jkollok sogħla persistenti, deni, għaraq bil-lejl u telf ta' piż waqt it-trattament b'Olumiant minħabba li dawn jistgħu jkunu sinjali ta' tuberkulozi
- kellek infezzjoni tal-herpes (ħruq ta' Sant'Antnin), minħabba li Olumiant jista' jħalliha tirritona. Għid lit-tabib tiegħek jekk inti jkollok raxx bl-uġiġ u bl-infafet fil-ġilda matul it-trattament b'Olumiant minħabba li dawn jistgħu jkunu sinjali ta' ħruq ta' Sant'Antnin
- għandek, jew qatt kellek, epatite B jew C
- wasalt biex tiehu tilqima. Inti m'għandekx tingħata ċertu tilqim (ħaj) waqt li tkun qed tuża Olumiant
- għandek jew kellek kanċer, tpejjep jew pejjipt fil-passat, minħabba li t-tabib se jiddiskuti miegħek jekk Olumiant huwiex xieraq għalik
- għandek funzjoni dgħajfa tal-fwied
- għandek jew kellek, problemi tal-qalb minħabba li t-tabib se jiddiskuti miegħek jekk Olumiant huwiex xieraq għalik

- preċedement kellek tgħaqquq tad-demmi fil-vini ta' saqajk (trombozi fil-vini tal-fond) jew fil-pulmun (emboliżmu pulmonari) jew għandek żieda fir-riskju li dawn jiżviluppaw (per eżempju: jekk reċentement kellek operazzjoni magġuri, jekk tuża kontraċettivi ormonali/terapija ormonali ta' sostituzzjoni, jew jekk jiġi identifikat fik jew fil-qraba tal-viċin tiegħek difett fil-koagulazzjoni). It-tabib se jiddiskuti miegħek jekk Olumiant huwiex xieraq għalik. Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok qtugħ ta' nifs f'daqqa jew diffikultà biex tiehu n-nifs, uġiġh fis-sider jew uġiġh fin-naħa ta' fuq tad-dahar, nefha tar-rigħel jew tad-driegħ, uġiġh jew sensitività fir-rigħel jew hmura jew tibdil fil-kulur fir-rigħel jew fid-driegħ għax dawn jistgħu jkunu sinjali ta' tgħaqquq tad-demmi fil-vini
- kellek divertikulite (tip ta' infjammazzjoni tal-musrana l-kbira) jew ulċeri fl-istonku jew fl-imsaren (ara sezzjoni 4)
- Ġie osservat kanċer tal-ġilda li mhuwiex melanoma f'pazjenti li qed jieħdu Olumiant. It-tabib jista' jirrakkomanda li tagħmel eżaminazzjonijiet regolari tal-ġilda waqt li qed/a tiehu Olumiant. Jekk jidhru xi leżjonijiet godda fuq il-ġilda waqt jew wara t-terapija jew jekk leżjonijiet eżistenti jitbiddu fid-dehra, għid lit-tabib tiegħek.

Jekk tinduna b'kwalunkwe wiehed minn dawn l-effetti sekondarji serji li ġejjin għandek tinforma tabib minnufih:

- tħarħir
- sturdament qawwi jew se jhossok hażin
- nefha tax-xufftejn, ilsien jew gerżuma
- horriqija (ħakk jew raxx fil-ġilda)
- uġiġh addominali sever speċjalment akkumpanjat minn deni, dardir u rimettar
- uġiġh jew għafsa severa fis-sider (li tista' tinxtered għad-dirgħajn, għax-xedaq, għall-għonq, għad-dahar)
- qtugħ ta' nifs
- għaraq kiesaħ
- debbulizza fuq naħa waħda tad-driegħ u/jew tar-rigħel
- id-diskors ma jinftehemx sew

Jaf tkun teħtieġ testijiet tad-demmi qabel tibda Olumiant, jew waqt li tkun qed tieħdu, biex wiehed jiċċekkja jekk inti għandekx għadd baxx ta' ċelluli ħomor tad-demmi (anemija), għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmi (newtropenija jew limfopenija), livell għoli ta' xaħam fid-demmi (kolesterol) jew livelli għolja ta' enzimi tal-fwied, biex jiġi aċċertat li t-ttament b'Olumiant mhuwiex qed jgħolq problemi.

Tfal u adolexxenti

Sa fejn ikun possibbli, it-tfal u l-adolexxenti għandhom ikunu haħdu t-tilqim kollu li jkun hemm bżonn qabel ma jużaw Olumiant.

Tagħtix din il-mediċina lil tfal iżgħar minn sentejn.

Tagħtix din il-mediċina lil tfal u adolexxenti b'alopeċja areata li għandhom inqas minn 18-il sena minħabba li m'hemm l-ebda informazzjoni dwar l-użu tagħha f'din il-marda.

Mediċini oħra u Olumiant

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, haħt dan l-aħħar, jew tista' tieħu, xi mediċini oħra.

B'mod partikolari għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma' tieħu Olumiant jekk tkun qed tieħu kwalunkwe mediċina oħra bħal:

- probenecid (għall-gotta), minħabba li din il-mediċina tista' żżid il-livelli ta' Olumiant fid-demmi tiegħek. Jekk inti qed tieħu probenecid, id-doża rrakkomandata ta' Olumiant għall-adulti hija 2 mg darba kuljum u għat-tfal u l-adolexxenti d-doża għandha titnaqqas bin-nofs.
- mediċina antirewmatika li tiġi injettata
- mediċini li jiġu injettati li jbaħxu s-sistema immuni, inklużi dawk li jissejju terapiji mmirati bijoloġiċi (antikorpi)

- mediċini li jintużaw biex jikkontrollaw ir-rispons immuni tal-ġisem, bħal azathioprine, tacrolimus jew ciclosporin
- mediċini oħra li jagħmlu parti mill-grupp ta' inibitui ta' Janus kinase
- mediċini li jistgħu jżidu r-riskju tiegħek ta' divertikulite bħal mediċini antinfjammatorji nonsterojdali (li normalment jintużaw biex jittrattaw kondizzjonijiet bl-uġiġ u/jew infjammatorji tal-muskoli jew talġogi) u/jew opjojdi (jintużaw biex jittrattaw uġiġ sever), u/jew kortikosteroidi (li normalment jintużaw biex jittrattaw kondizzjonijiet infjammatorji) (ara sezzjoni 4).

Tqala u treddiġh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Inti għandek tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni biex tevita li tinqabad tqila waqt it-trattament b' Olumiant u għal mill-anqas ġimgħa wara l-aħħar trattament ta' Olumiant. Inti għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti toħroġ tqila minhabba li Olumiant m'għandux jintuża waqt it-tqala.

Inti m'għandekx tuża Olumiant waqt li tkun qed tredda' minhabba li mhux magħruf jekk din il-mediċina tghaddix fil-halib. Inti u t-tabib tiegħek għandkom tiddeċiedu jekk intix se tredda' jew tuża Olumiant. Inti m'għandekx tagħmilhom it-tnejn.

Sewqan u thaddim ta' magni

Olumiant m'għandu l-ebda effett fuq il-ħila biex issuq u tuża magni.

Olumiant fih s-sodium

Din il-mediċina fiha inqas minn mmol 1 ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment "ħielsa mis-sodium".

3. Kif għandek tiehu Olumiant

It-trattament għandu jinbeda minn tabib b'esperjenza fid-dijanjosi u t-trattament tal-kundizzjoni tiegħek. Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Adulti b'artrite rewmatojd, dermatite atopika u alopeċja areata

Id-doża rakkomandata hija 4 mg darba kuljum. It-tabib tiegħek jista' jagħtik doża aktar baxxa ta' 2 mg darba kuljum, b'mod partikolari jekk inti għandek aktar minn 65 sena jew jekk inti qiegħed f'riskju akbar ta' infezzjonijiet, ta' koagulazzjoni tad-dem, avvenimenti kardjovaskulari maġġuri jew kanċer.

Jekk il-mediċina tkun qed taħdem tajjeb, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li d-doża tiegħek tista' titnaqqas.

Jekk inti għandek funzjoni tal-kliewi mnaqqsa, id-doża rakkomandata ta' Olumiant hija ta' 2 mg darba kuljum.

L-użu fit-tfal u fl-adolessenti

Id-doża rakkomandata hija ta' 4 mg darba kuljum għal pazjenti ≥ 30 kg. Għal pazjenti 10 kg sa < 30 kg id-doża rakkomandata hija ta' 2 mg darba kuljum.

Jekk inti għandek funzjoni tal-kliewi mnaqqsa, id-doża rakkomandata ta' Olumiant għandha titnaqqas bin-nofs.

Għal pazjenti pedjatriċi li mhumiex kapaċi jibilgħu l-pilloli sħaħ, il-pilloli jistgħu jinxterdu fl-ilma:

- Qiegħed il-pillola sħiħa f'kontenitur b'5-10 mL ta' ilma f'temperatura tal-kamra u dawwar bil-mod il-kontenitur sabiex il-pillola tinxtered (tinkiser). Tista' tiehu sa 10 minuti sakemm il-pillola tinxtered f'suspensjoni opaka ta' kulur roża ċar. Jista' jkun hemm xi sediment mal-qiegħ.

- Wara li l-pillola tinxtered, erga' dawwar bil-mod il-kontenitur u ibla' minnufih it-taħlita kollha.
- Laħlaħ il-kontenitur b'5-10 mL ta' ilma f'temperatura tal-kamra billi ddawwar sew il-kontenitur u ibla' minnufih it-taħlita biex tassigura li tkun ittieħdet id-doħa kollha.

Ilma biss għandu jintuħa sabiex il-pillola tinxtered.

Wara li l-pillola tkun inxterdet fl-ilma, din tista' tintuħa sa mhux iżjed minn 4 sigħat jekk tinzamm f'temperatura tal-kamra.

Jekk pillola tkun inxterdet fl-ilma u tittieħed parti biss mid-doħa mxerrda, stenna sal-għurnata li jmiss biex tieħu d-doħa skedata li jmiss.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Olumiant qiegħed biex jintuħa mill-ħalq. Inti dejjem għandek tibra' l-pillola tiegħek mal-ilma.

Inti tista' tieħu l-pilloli jew mal-ikel jew mingħajru. Biex tiftakar tieħu Olumiant, inti tista' ssibha aktar faċli li tieħdu kuljum fl-itess ħin.

Jekk tieħu Olumiant aktar milli suppost

Jekk tieħu aktar Olumiant milli suppost, ikkuntattja lit-tabib tiegħek. Inti jista' jkollok xi wħud mill-effetti sekondarji deskritti f' sezzjoni 4.

Jekk tinsa tieħu Olumiant

- Jekk taqbez doħa, ħudha malli tiftakar.
- Jekk tinsa' tieħu doħa għal jum shiħ, sempliciment aqbez id-doħa li nsejt tieħu u hu biss doħa wahda bħas-soltu l-jum ta' wara.
- M'għandekx tieħu doħa doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tuħa Olumiant

Tiqafx tieħu Olumiant ħlief jekk it-tabib tiegħek jgħidlek tieqaf tieħdu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-uħu ta' din il-medicina staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawħa effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji

Infezzjoni bħal ma hija l-hruq ta' Sant'Antnin u pulmonite, li tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10:

Għid lit-tabib tiegħek jew fittex għajnuna medika immedjatament jekk inti jkollok is-sintomi li ġejjin, li jistgħu jkunu sinjali ta':

- hruq ta' Sant'Antnin (erpete zoster): raxx bl-uġiħ fil-għilda bl-inafiet u d-deni (din kienet rari ħafna f' dermatite atopika u mhux komuni f' alopeċja areata)
- pulmonite: sogħla persistenti, deni, qtuħ ta' nifs u għeja (din kienet mhux komuni f' dermatite atopika u alopeċja areata)

Pulmonite serja u erpete zoster serja kienu mhux komuni

Effetti sekondarji oħra

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- infezzjonijiet fil-griħmejn u fl-immieħer
- livelli għoljin ta' xaħam fid-demmi (kolesteroli) murija b'test tad-demmi

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- punta tad-deni (erpete simplex)
- infezzjoni li tikkawża stonku mqalleb jew dijarea (gastroenterite)
- infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina
- numru għoli ta' plejtlets (ċelluli involuti fit-tagħqid tad-demmm), muri b'test tad-demmm (din kienet mhux komuni f' dermatite atopika u alopeċja areata)
- uġiġħ ta' ras
- thossok imdardar (nawsja; din kienet mhux komuni f' dermatite atopika)
- uġiġħ fl-istonku (din kienet mhux komuni f' alopeċja areata)
- livelli għolja ta' enzimi tal-fwied, li jidhru minn test tad-demmm (din kienet mhux komuni f' dermatite atopika)
- raxx
- akne (din kienet mhux komuni f' artrite rewmatojd)
- żieda f' enzima li tisseejaħ creatine kinase, muri b'test tad-demmm (din kienet mhux komuni f' artrite rewmatojd)
- infjammazzjoni (nefha) tal-follikuli tax-xagħar b' mod partikolari fiż-żona tal-qurriegħa assoċjata max-xagħar li jkun qed jerġa' jikber (osservata f' alopeċja areata)

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- numru baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm (newtrofili), muri b'test tad-demmm
- livelli għoljin ta' xaħam fid-demmm (trigliceridi), murija b'test tad-demmm
- livelli għoljin tal-enzimi tal-fwied, murija b'test tad-demmm (din kienet komuni f' alopeċja areata)
- żieda fil-piż
- nefha fil-wiċċ
- urtikarja
- tagħqid ta' demmm fil-kanali tad-demmm fil-pulmun
- tagħqid ta' demmm fil-vini tas-saqajn jew tal-pelvi, li jissejjaħ trombozi tal-vini fil-fond (*DVT-deep vein thrombosis*)
- divertikulite (infjammazzjoni bl-uġiġħ ta' bwiet żgħar fil-kisja tal-musrana tiegħek)

Tfal u adolexxenti

- **Artrite idjopatika ġovanili poliartikulari, artrite marbuta ma' entesite u artrite psorjatika ġovanili:** Fi studju fit-tfal li kellhom sentejn u aktar b' artrite idjopatika ġovanili poliartikulari, artrite marbuta ma' entesite u artrite psorjatika ġovanili, l-uġiġħ ta' ras kienet komuni ħafna, l-għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm u l-koaguli tad-demmm fil-pulmuni kienu komuni (1 minn 82 tifel/tifla kull wieħed).
- **Dermatite atopika pedjatrika:** Fi studju fit-tfal li kellhom sentejn u aktar b' dermatite atopika, l-effetti sekondarji kienu konsistenti ma' dawk li deħru f' pazjenti adulti bl-eċċezzjoni ta' numru baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm (newtrofili), li kien aktar komuni meta mqabbel mal-adulti.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Olumiant

Żomm din il-medicina fejn ma tidhix u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folji u fuq il-kartuna wara 'JIS'. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Olumiant

- Is-sustanza attiva hi baricitinib. Kull pillola fiha 1, 2 jew 4 milligrammi ta' baricitinib.
- Is-sustanzi l-oħra huma: microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium (ara sezzjoni 2 "Olumiant fih sodium"), magnesium stearate, mannitol, iron oxide aħmar (E172), lecithin (soja) (E322), macrogol, poly (vinyl alcohol), talc u titanium dioxide (E171).

Kif jidher Olumiant u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli Olumiant 1 mg miksijin b'rita huma pilloli tondi roża ċari ħafna, ta' 6.75 mm, b'"Lilly" fuq naħa waħda u "1" fuq in-naħa l-oħra.

Il-pilloli Olumiant 2 mg miksijin b'rita huma pilloli roża ċari, ta' 9 x 7.5 mm, tawwalin, b'"Lilly" fuq naħa waħda u "2" fuq in-naħa l-oħra.

Il-pilloli Olumiant 4 mg huma pilloli roża medju, ta' 8.5 mm, tondi, b'"Lilly" fuq naħa waħda u "4" fuq in-naħa l-oħra.

Il-pilloli huma ttundjati u għandhom il-ġnub mhaffra biex jgħinuk taqbadhom.

Olumiant 1 mg huwa disponibbli f'folji f'pakketti ta' 14 u 28 pillola f'folji kalendarju u 28 x 1 f'folji b'sarbut toqob biex tinqata' doża waħda. Olumiant 2 mg u 4 mg huma disponibbli f'folji f'pakketti ta' 14, 28, 35, 56, 84 u 98 pillola f'folji kalendarju u 28 x 1 u 84 x 1 pillola f'folji b'sarbut toqob biex tinqata' doża waħda. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>.

Għandu jġi inkluz il-kodiċi QR+ www.olumiant.eu

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Jekk jogħġbok aqta' din il-parti tal-fuljett ta' tagħrif u zommha miegħek.

**Informazzjoni għall-Pazjenti dwar OLUMIANT (baricitinib)
Dan id-dokument fih informazzjoni importanti li inti għandek tkun taf qabel u matul it-trattament b'Olumiant.**

Żomm din l-informazzjoni miegħek u aqsamha ma' professjonisti oħra fil-qasam tal-kura tas-saħħa involuti fil-kura medika jew fit-trattament tiegħek.

Ismek:

Isem it-tabib (li ordnalek Olumiant):

In-numru tal-telfon tat-tabib:

Tqala:

- Tihux Olumiant jekk inti tqila jew tissuspetta li inti tqila.
- Uża kontraċezzjoni effettiva waqt li tkun qed tieħu Olumiant (u għal ġimgħa wara, jekk inti twaqqaf it-trattament)
- Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk inti toħroġ (jew tkun tixtieq toħroġ) tqila

Infezzjonijiet:

Olumiant jista' jġieghel infezzjonijiet diġà eżistenti jmorru għall-aġar jew iżid iċ-ċans li inti tieħu infezzjoni ġdida jew iżid iċ-ċans li jkun hemm reattivazzjoni virali. Jekk għandek id-dijabete jew għandek iżjed minn 65 sena jista' jkollok aktar ċans li jkollok infezzjonijiet. Jekk mhux ittrattata l-infezzjoni tista' ssir serja. Informa minnufih lit-tabib tiegħek jekk inti jkollok sintomi ta' infezzjoni, bhal:

- Deni, feriti, thossok aktar għajjen/a mis-soltu, jew problemi fis-sniien.
- Soghla li ma tghaddilekx, għaraq bil-lejl, u telf ta' piż. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' tuberkulozi (marda infettiva tal-pulmuni).
- Raxx fil-ġilda bl-uġiġh u bl-infafet. Dan jista' jkun sinjal ta' infezzjoni b'erpete zoster.

Kanċer tal-ġilda li mhuwiex melanoma:

Ġie osservat kanċer tal-ġilda li mhuwiex melanoma f'pazjenti li qed jieħdu Olumiant. Jekk jidhru xi leżjonijiet godda fuq il-ġilda waqt jew wara t-terapija jew jekk leżjonijiet eżistenti jitbiddlu fid-dehra, għid lit-tabib tiegħek.

Koaguli tad-demm:

Olumiant jista' jikkawża kondizzjoni fejn jiffirma koagulu tad-demm fis-sieq li jista' jmur fil-pulmuni tiegħek. Għarraf lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok kwalunkwe wieħed minn dawn is-sintomi li ġejjin:

- Nefha jew uġiġh f'sieq waħda jew f'driegħ wieħed
- Shana jew hmura f'sieq waħda jew f'driegħ wieħed
- Qtuġh ta' nifs li mhuwiex mistenni
- Tieħu n-nifs ta' malajr
- Uġiġh fis-sider

Attakk tal-qalb jew puplesija:

	<p>Għarraf minnufih lit-tabib tieghek jekk ikollok kwalunkwe minn dawn li ġejjin:</p> <ul style="list-style-type: none">• Uġiġh jew għafsa severa fis-sider (li tista' tinxtered għad-dirgħajn, għax-xedaq, għall-għonq, għad-dahar)• Qtuġh ta' nifs• Għaraq kiesaħ• Debbulizza fuq naħa waħda tad-driegħ u/jew tar-riġel• Id-diskors ma jinftehemx sew
--	---