

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Olumiant 1 mg filmom obložene tablete
Olumiant 2 mg filmom obložene tablete
Olumiant 4 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Olumiant 1 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1 mg baricitiniba.

Olumiant 2 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2 mg baricitiniba.

Olumiant 4 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 4 mg baricitiniba.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Olumiant 1 mg filmom obložene tablete

Blijedoružičaste, okrugle tablete promjera 6,75 mm, s utisnutom oznakom „Lilly” s jedne strane i „1” s druge strane.

Olumiant 2 mg filmom obložene tablete

Svjetloružičaste, ovalne tablete dimenzija 9 x 7,5 mm, s utisnutom oznakom „Lilly” s jedne strane i „2” s druge strane.

Olumiant 4 mg filmom obložene tablete

Ružičaste, okrugle tablete promjera 8,5 mm, s utisnutom oznakom „Lilly” s jedne strane i „4” s druge strane.

Tablete na obje strane imaju udubljenje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

Baricitinib je indiciran za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog reumatoidnog artritisa u odraslih bolesnika koji nisu dovoljno dobro odgovorili na jedan ili više antireumatskih lijekova koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD) ili koji ne podnose takve lijekove.

Baricitinib se može primjenjivati u monoterapiji ili u kombinaciji s metotreksatom (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1 za dostupne podatke o različitim kombinacijama).

Atopijski dermatitis

Baricitinib je indiciran za liječenje umjerenog do teškog atopijskog dermatitisa u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 ili više godina koji su kandidati za sistemsku terapiju.

Alopecija areata

Baricitinib je indiciran za liječenje teške alopecije areate u odraslih bolesnika (vidjeti dio 5.1).

Juvenilni idiopatski artritis

Baricitinib je indiciran za liječenje aktivnog juvenilnog idiopatskog artritisa u bolesnika u dobi od 2 ili više godina koji prethodno nisu dovoljno dobro odgovorili na jedan ili više konvencionalnih sintetskih ili bioloških DMARD-ova ili koji ne podnose takve lijekove:

- poliarтикуларни juvenilni idiopatski artritis (poliarтикуларни tip pozitivan [RF+] ili negativan [RF-] na reumatoidni faktor, prošireni oligoarтикуларни tip),
- artritis povezan s entezitisom i
- juvenilni psorijatični artritis.

Baricitinib se može primjenjivati u monoterapiji ili u kombinaciji s metotreksatom.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje moraju započeti liječnici s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju bolesti za koje je ovaj lijek indiciran.

Doziranje

Reumatoidni artritis

Preporučena doza baricitiniba je 4 mg jedanput na dan. Doza od 2 mg jedanput na dan preporučuje se za bolesnike s većim faktorima rizika za venske tromboembolijske događaje (VTE), velike neželjene kardiovaskularne događaje (MACE) i zloćudne bolesti, za bolesnike u dobi od ≥ 65 godina i za bolesnike koji u anamnezi imaju kronične ili rekurentne infekcije (vidjeti dio 4.4). Doza od 4 mg jedanput na dan može se razmotriti kod bolesnika kod kojih dozom od 2 mg jedanput na dan nije postignuta kontrola aktivnosti bolesti. Dozu od 2 mg jedanput na dan treba razmotriti i u bolesnika koji su dozom od 4 mg jedanput na dan postigli održanu kontrolu aktivnosti bolesti i koji su kandidati za smanjenje doze (vidjeti dio 5.1).

Atopijski dermatitis

Odrasli

Preporučena doza baricitiniba je 4 mg jedanput na dan. Doza od 2 mg jedanput na dan preporučuje se za bolesnike s većim faktorima rizika za VTE, MACE i zloćudne bolesti, za bolesnike u dobi od ≥ 65 godina i za bolesnike koji u anamnezi imaju kronične ili rekurentne infekcije (vidjeti dio 4.4). Doza od 4 mg jedanput na dan može se razmotriti kod bolesnika kod kojih dozom od 2 mg jedanput na dan nije postignuta kontrola aktivnosti bolesti. Dozu od 2 mg jedanput na dan treba razmotriti i u bolesnika koji su dozom od 4 mg jedanput na dan postigli održanu kontrolu aktivnosti bolesti i koji su kandidati za smanjenje doze (vidjeti dio 5.1).

Baricitinib se može koristiti u kombinaciji s topikalnim kortikosteroidima ili bez njih. Primjena u kombinaciji s topikalnim kortikosteroidima može pospješiti djelotvornost baricitiniba (vidjeti dio 5.1). Mogu se koristiti i topikalni inhibitori kalcineurina, no njihovu primjenu treba ograničiti samo na osjetljiva područja kao što su lice, vrat, intertriginozna područja i genitalno područje.

U bolesnika u kojih nema dokaza terapijskog učinka nakon 8 tjedana liječenja potrebno je razmotriti prekid liječenja.

Djeca i adolescenti (u dobi od 2 ili više godina)

Preporučena doza baricitiniba za bolesnike tjelesne težine 30 kg ili više je 4 mg jedanput na dan. Za bolesnike tjelesne težine od 10 kg do manje od 30 kg preporučena doza je 2 mg jedanput na dan. U bolesnika koji su preporučenom dozom postigli održanu kontrolu aktivnosti bolesti i koji su kandidati za smanjenje doze treba razmotriti primjenu upola manje doze.

Baricitinib se može koristiti u kombinaciji s topikalnim kortikosteroidima ili bez njih. Mogu se koristiti i topikalni inhibitori kalcineurina, no njihovu primjenu treba ograničiti samo na osjetljiva područja kao što su lice, vrat, intertriginozna područja i genitalno područje.

U bolesnika u kojih nema dokaza terapijskog učinka nakon 8 tjedana liječenja potrebno je razmotriti prekid liječenja.

Alopecija areata

Preporučena doza baricitiniba je 4 mg jedanput na dan. Doza od 2 mg jedanput na dan preporučuje se za bolesnike s većim faktorima rizika za VTE, MACE i zloćudne bolesti, za bolesnike u dobi od ≥ 65 godina i za bolesnike koji u anamnezi imaju kronične ili rekurentne infekcije (vidjeti dio 4.4). Doza od 4 mg jedanput na dan može se razmotriti kod bolesnika kod kojih dozom od 2 mg jedanput na dan nije postignuta kontrola aktivnosti bolesti. Dozu od 2 mg jedanput na dan treba razmotriti i u bolesnika koji su dozom od 4 mg jedanput na dan postigli održanu kontrolu aktivnosti bolesti i koji su kandidati za smanjenje doze (vidjeti dio 5.1).

Nakon postizanja stabilnog odgovora preporučuje se nastaviti liječenje tijekom najmanje nekoliko mjeseci radi izbjegavanja relapsa. Potrebno je ponovno ocijeniti omjer koristi i rizika liječenja u redovitim vremenskim intervalima i na razini pojedinačnog bolesnika.

U bolesnika u kojih nema dokaza terapijskog učinka nakon 36 tjedana liječenja potrebno je razmotriti prekid liječenja.

Juvenilni idiopatski artritis (bolesnici u dobi od 2 do < 18 godina)

Preporučena doza baricitiniba je 4 mg jedanput na dan za bolesnike tjelesne težine 30 kg ili više. Preporučena doza za bolesnike tjelesne težine od 10 kg do < 30 kg iznosi 2 mg jedanput na dan.

U bolesnika u kojih nema dokaza terapijskog učinka nakon 12 tjedana liječenja potrebno je razmotriti prekid liječenja.

Započinjanje liječenja

Liječenje se ne smije započeti u bolesnika s apsolutnim brojem limfocita (ABL) manjim od $0,5 \times 10^9$ stanica/l, apsolutnim brojem neutrofila (ABN) manjim od 1×10^9 stanica/l ili vrijednošću hemoglobina manjom od 8 g/dl. Liječenje može započeti nakon što se vrijednosti vrate iznad tih granica (vidjeti dio 4.4).

Smanjenje doze

U bolesnika koji uzimaju snažne inhibitore organskog anionskog prijenosnika 3 (engl. *organic anion transporter 3*, OAT3), kao što je probenecid, ili kojima klirens kreatinina iznosi 30 - 60 ml/min preporučenu dozu treba prepoloviti za pedijatrijske bolesnike, dok za odrasle bolesnike ona iznosi 2 mg (vidjeti dio 4.5).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

U odraslih bolesnika kojima je klirens kreatinina između 30 i 60 ml/min, preporučena doza iznosi 2 mg jedanput na dan. U pedijatrijskih bolesnika kojima je klirens kreatinina između 30 i 60 ml/min, preporučenu dozu baricitiniba treba prepoloviti. Primjena baricitiniba ne preporučuje se u bolesnika s klirensom kreatinina < 30 ml/min (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Primjena baricitiniba ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe

Kliničko iskustvo s primjenom u bolesnika u dobi od ≥ 75 godina vrlo je ograničeno.

Pedijatrijska populacija (mlađa od 2 godine)

Sigurnost i djelotvornost baricitiniba u djece mlađe od 2 godine nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Za informacije o doziranju kod djece u dobi od 2 ili više godina vidjeti prethodni tekst u dijelu 4.2.

Sigurnost i djelotvornost baricitiniba u djece mlađe od 18 godina s alopecijom areatom nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Baricitinib se primjenjuje jedanput na dan, uz hranu ili bez nje, a može se uzeti u bilo koje doba dana.

Alternativna primjena u djece

Za pedijatrijske bolesnike koji ne mogu progutati cijele tablete može se razmotriti otapanje tableta u vodi. Tablete se smiju otopiti samo u vodi. Treba otopiti samo onoliko tableta koliko je potrebno za primjenu doze.

Ako se iz bilo kojeg razloga ne primijeni cijela suspenzija, ne smije se otopiti i primijeniti druga tableta, već treba čekati do iduće doze prema rasporedu.

Za upute o otapanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Trudnoća (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Baricitinib se smije primjenjivati samo ako nisu dostupne druge prikladne terapije:

- u bolesnika u dobi od 65 ili više godina
- u bolesnika s anamnezom aterosklerotske kardiovaskularne bolesti ili drugim kardiovaskularnim faktorima rizika (kao što su trenutni ili bivši dugogodišnji pušači)
- u bolesnika s faktorima rizika za razvoj zloćudne bolesti (npr. postojeća zloćudna bolest ili zloćudna bolest u anamnezi)

Primjena JAK inhibitora u bolesnika u dobi od 65 ili više godina

S obzirom na povišen rizik od MACE događaja, zloćudnih bolesti, ozbiljnih infekcija i smrti zbog bilo kojeg uzroka u bolesnika u dobi od 65 ili više godina, opažen u velikom randomiziranom ispitivanju tofacitiniba (drugi JAK inhibitor), u tih se bolesnika baricitinib smije primjenjivati samo ako nisu dostupne druge prikladne terapije.

Infekcije

U bolesnika liječenih drugim JAK inhibitorima prijavljene su ozbiljne i ponekad smrtonosne infekcije.

Baricitinib je, u usporedbi s placebom, povezan s povišenom stopom infekcija kao što su infekcije gornjih dišnih putova (vidjeti dio 4.8). U kliničkim ispitivanjima kod reumatoidnog artritisa kombinacija s metotreksatom povećala je učestalost infekcija u usporedbi s monoterapijom baricitinibom.

U bolesnika s aktivnim, kroničnim ili rekurentnim infekcijama potrebno je pažljivo razmotriti rizike i koristi liječenja prije početka primjene baricitiniba (vidjeti dio 4.2). Ako se razvije infekcija, bolesnika treba pažljivo nadzirati, a liječenje privremeno prekinuti ako bolesnik ne odgovara na standardnu terapiju. Liječenje se ne smije nastaviti dok se infekcija ne povuče.

Budući da se u starijih osoba i populaciji sa šećernom bolešću općenito bilježi veća incidencija infekcija, potreban je oprez pri liječenju bolesnika starije dobi i onih sa šećernom bolešću. U bolesnika starijih od 65 godina baricitinib se smije primjenjivati samo ako nisu dostupne druge prikladne terapije.

Tuberkuloza

Prije početka liječenja u bolesnika treba provesti probir na tuberkulozu (TBC). Baricitinib se ne smije davati bolesnicima s aktivnim TBC-om. U bolesnika s prethodno neliječenim latentnim TBC-om potrebno je razmotriti antituberkuloznu terapiju prije početka liječenja.

Odstupanja hematoloških vrijednosti

U kliničkim je ispitivanjima prijavljen apsolutan broj neutrofila (ABN) $< 1 \times 10^9$ stanica/l, apsolutan broj limfocita (ABL) $< 0,5 \times 10^9$ stanica/l i razina hemoglobina < 8 g/dl.

Liječenje se ne smije započeti ili se mora privremeno prekinuti u bolesnika u kojih se tijekom rutinskih mjera skrbi utvrdi ABN $< 1 \times 10^9$ stanica/l, ABL $< 0,5 \times 10^9$ stanica/l ili razina hemoglobina < 8 g/dl (vidjeti dio 4.2).

Rizik od limfocitoze povećan je u starijih bolesnika s reumatoidnim artritismom. Prijavljeni su rijetki slučajevi limfoproliferativnih poremećaja.

Ponovna aktivacija virusa

U kliničkim je ispitivanjima prijavljena ponovna aktivacija virusa, uključujući slučajeve ponovne aktivacije virusa herpesa (npr. herpes zoster, herpes simpleks) (vidjeti dio 4.8). U kliničkim ispitivanjima

kod reumatoidnog artritisa herpes zoster češće se prijavljivao u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina koji su prethodno bili liječeni i biološkim i sintetskim konvencionalnim DMARD-ovima. Ako se u bolesnika razvije herpes zoster, liječenje se mora privremeno prekinuti dok se epizoda ne povuče.

Prije početka liječenja baricitinibom potrebno je provesti probir na virusni hepatitis u skladu s kliničkim smjericama. Bolesnici s dokazima aktivnog hepatitisa B ili C nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. Bolesnicima koji su bili pozitivni na protutijela na virus hepatitisa C, ali negativni na RNA virusa hepatitisa C bilo je dopušteno sudjelovati u ispitivanjima. Sudjelovati su mogli i bolesnici koji su imali protutijela na površinski i jezgri antigen virusa hepatitisa B, ali ne i površinski antigen virusa hepatitisa B; takve bolesnike treba nadzirati zbog moguće ekspresije DNA virusa hepatitisa B (HBV). Ako se utvrdi prisutnost HBV DNA, treba se savjetovati sa specijalistom za jetrene bolesti kako bi se utvrdilo treba li prekinuti liječenje.

Cijepljenje

Nema dostupnih podataka o odgovoru na cijepljenje živim cjepivima u bolesnika koji uzimaju baricitinib. Ne preporučuje se primjena živih, atenuiranih cjepiva tijekom ili neposredno prije liječenja baricitinibom. Preporučuje se da prije početka liječenja svi bolesnici, a naročito pedijatrijski bolesnici, obave sva potrebna cijepljenja u skladu s važećim smjericama za cijepljenje.

Lipidi

U pedijatrijskih i odraslih bolesnika liječenih baricitinibom prijavljena su o dozi ovisna povišenja vrijednosti lipidnih parametara u krvi (vidjeti dio 4.8). Primjena terapije statinima u odraslih dovela je do spuštanja povišene vrijednosti kolesterola u lipoproteinima male gustoće (LDL-kolesterola) na razinu na kojoj je bila prije liječenja. I u pedijatrijskih i u odraslih bolesnika lipidne parametre treba odrediti približno 12 tjedana nakon početka liječenja, nakon čega bolesnike treba liječiti u skladu s međunarodnim kliničkim smjericama za hiperlipidemiju.

Porast vrijednosti jetrenih transaminaza

U bolesnika liječenih baricitinibom prijavljena su o dozi ovisna povišenja vrijednosti alanin transaminaze (ALT) i aspartat transaminaze (AST) u krvi (vidjeti dio 4.8).

U kliničkim su ispitivanjima prijavljena povišenja vrijednosti ALT i AST na ≥ 5 odnosno ≥ 10 x iznad gornje granice normale (GGN). U kliničkim ispitivanjima kod reumatoidnog artritisa kombinacija s metotreksatom povećala je učestalost povišenja vrijednosti jetrenih transaminaza u odnosu na monoterapiju baricitinibom (vidjeti dio 4.8).

Ako se tijekom rutinskih mjera skrbi u bolesnika primijete povišenja vrijednosti ALT ili AST i posumnja na lijekom izazvano oštećenje jetre, liječenje treba privremeno prekinuti dok se ta dijagnoza ne isključi.

Zloćudna bolest

Imunomodulacijski lijekovi mogu povećati rizik od zloćudnih bolesti, uključujući limfom. U bolesnika liječenih JAK inhibitorima, uključujući baricitinib, prijavljeni su limfom i druge zloćudne bolesti.

U velikom, randomiziranom, aktivnim lijekom kontroliranom ispitivanju tofacitiniba (drugi JAK inhibitor) u bolesnika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 ili više godina koji su imali najmanje jedan dodatni kardiovaskularni faktor rizika, uz tofacitinib je u odnosu na inhibitore TNF-a opažena viša stopa zloćudnih bolesti, a naročito raka pluća, limfoma i nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC).

U bolesnika starijih od 65 godina, bolesnika koji su trenutni ili bivši dugogodišnji pušači ili onih s drugim faktorima rizika za razvoj zloćudne bolesti (npr. postojećom zloćudnom bolešću ili zloćudnom bolešću u anamnezi) baricitinib se smije primjenjivati samo ako nisu dostupne druge prikladne terapije.

U svih se bolesnika, a naročito u onih s faktorima rizika za rak kože, preporučuju periodički kožni pregledi.

Venska tromboembolija

U retrospektivnom, opservacijskom ispitivanju baricitiniba u bolesnika s reumatoidnim artritisom opažena je viša stopa venskih tromboembolijskih događaja (VTE) nego u bolesnika koji su primali inhibitore TNF-a (vidjeti dio 4.8).

U velikom, randomiziranom, aktivnim lijekom kontroliranom ispitivanju tofacitiniba (drugi JAK inhibitor) u bolesnika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 ili više godina koji su imali najmanje jedan dodatni kardiovaskularni faktor rizika, uz tofacitinib je u odnosu na inhibitore TNF-a opažena o dozi ovisna viša stopa VTE-a, uključujući duboku vensku trombozu (DVT) i plućnu emboliju (PE).

U bolesnika s faktorima rizika za kardiovaskularne ili zloćudne bolesti (vidjeti i odlomke „Veliki kardiovaskularni štetni događaji (MACE)“ i „Zloćudna bolest“ u dijelu 4.4) baricitinib se smije primjenjivati samo ako nisu dostupne druge prikladne terapije.

U bolesnika s drugim utvrđenim faktorima rizika za VTE, osim faktora rizika za kardiovaskularne ili zloćudne bolesti, baricitinib treba primjenjivati uz oprez. Drugi faktori rizika za VTE, osim faktora rizika za kardiovaskularne ili zloćudne bolesti, uključuju prethodni VTE, velik kirurški zahvat, imobilizaciju, primjenu kombiniranih hormonskih kontraceptiva ili hormonske nadomjesne terapije te nasljedni poremećaj koagulacije.

Tijekom liječenja baricitinibom potrebno je periodički ponovno ocjenjivati bolesnike da bi se utvrdile eventualne promjene rizika od VTE-a.

Bolesnike sa znakovima i simptomima VTE-a treba odmah ocijeniti, a u bolesnika sa sumnjom na VTE prekinuti liječenje baricitinibom, neovisno o dozi ili indikaciji.

Veliki kardiovaskularni štetni događaji (MACE)

U retrospektivnom, opservacijskom ispitivanju baricitiniba u bolesnika s reumatoidnim artritisom opažena je viša stopa velikih kardiovaskularnih štetnih događaja (engl. *major adverse cardiovascular events*, MACE) nego u bolesnika koji su primali inhibitore TNF-a.

U velikom, randomiziranom, aktivnim lijekom kontroliranom ispitivanju tofacitiniba (drugi JAK inhibitor) u bolesnika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 ili više godina koji su imali najmanje jedan dodatni kardiovaskularni faktor rizika, uz tofacitinib (drugi JAK inhibitor) je u odnosu na inhibitore TNF-a opažena viša stopa velikih kardiovaskularnih štetnih događaja (MACE), koji su se definirali kao smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda i moždani udar bez smrtnog ishoda.

Stoga se u bolesnika starijih od 65 godina, bolesnika koji su trenutni ili bivši dugogodišnji pušači te onih s aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću u anamnezi ili drugim kardiovaskularnim faktorima rizika baricitinib smije primjenjivati samo ako nisu dostupne druge prikladne terapije.

Laboratorijsko praćenje

Tablica 1. Laboratorijska mjerila i smjernice za praćenje

Laboratorijsko mjerilo	Mjera	Smjernice za praćenje
Lipidni parametri	Mjere skrbi u bolesnika trebaju biti u skladu s međunarodnim kliničkim smjernicama za hiperlipidemiju	12 tjedana nakon početka liječenja, a zatim u skladu s međunarodnim kliničkim smjernicama za hiperlipidemiju
Apsolutni broj neutrofila (ABN)	Liječenje treba privremeno prekinuti ako je $ABN < 1 \times 10^9$ stanica/l, a može se ponovno započeti kad se ABN vrati iznad te vrijednosti	Prije početka liječenja, a zatim u skladu s rutinskim mjerama skrbi
Apsolutni broj limfocita (ABL)	Liječenje treba privremeno prekinuti ako je $ABL < 0,5 \times 10^9$ stanica/l, a može se ponovno započeti kad se ABL vrati iznad te vrijednosti	
Hemoglobin (Hb)	Liječenje treba privremeno prekinuti ako je $Hb < 8$ g/dl, a može se ponovno započeti kad se Hb vrati iznad te vrijednosti	
Jetrene transaminaze	Liječenje treba privremeno prekinuti ako se sumnja na oštećenje jetre izazvano lijekom	

Imunosupresivni lijekovi

Ne preporučuje se primjena u kombinaciji s biološkim DMARD-ovima, biološkim imunomodulatorima ili drugim inhibitorima Janus kinaze (JAK) jer se ne može isključiti rizik od aditivne imunosupresije.

Kod reumatoidnog artritisa i juvenilnog idiopatskog artritisa dostupni su ograničeni podaci o primjeni baricitiniba zajedno sa snažnim imunosupresivima osim metotreksata (npr. azatioprinom, takrolimusom, ciklosporinom). Kod primjene tih kombinacija potreban je oprez (vidjeti dio 4.5).

Kod atopijskog dermatitisa i alopecije areate nije se ispitivala primjena u kombinaciji s ciklosporinom ili drugim snažnim imunosupresivima pa se ona ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Preosjetljivost

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi preosjetljivosti povezani s primjenom baricitiniba. U slučaju pojave bilo koje ozbiljne alergijske ili anafilaktičke reakcije potrebno je odmah obustaviti liječenje.

Divertikulitis

U kliničkim ispitivanjima i izvorima nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi divertikulitisa i perforacije u probavnom sustavu (vidjeti dio 4.8). Baricitinib je potrebno primjenjivati oprezno u bolesnika s divertikularnim bolestima, posebno u bolesnika na kroničnoj terapiji s istodobno primjenjivanim lijekovima povezanim s povećanim rizikom od divertikulitisa: nesteroidnim protuupalnim lijekovima, kortikosteroidima i opioidima. Bolesnike s novim abdominalnim znakovima i

simptomima potrebno je odmah ocijeniti radi ranog utvrđivanja divertikulitisa ili perforacije probavnog sustava.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Imunosupresivni lijekovi

Kombinacija s biološkim DMARD-ovima, biološkim imunomodulatorima ili drugim JAK inhibitorima nije se ispitala. Primjena baricitiniba sa snažnim imunosupresivima kao što su azatioprin, takrolimus ili ciklosporin bila je ograničena u kliničkim ispitivanjima baricitiniba kod reumatoidnog artritisa i juvenilnog idiopatskog artritisa i ne može se isključiti rizik od aditivne imunosupresije. Kod atopijskog dermatitisa i alopecije areate nije se ispitala primjena u kombinaciji s ciklosporinom ili drugim snažnim imunosupresivima pa se ona ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Potencijal drugih lijekova da utječu na farmakokinetiku baricitiniba

Prijenosnici

In vitro, baricitinib je supstrat organskog anionskog prijenosnika (OAT)3, P-glikoproteina (P-gp), proteina koji uzrokuje otpornost raka dojke na liječenje (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) i proteina za izlučivanje više lijekova i toksina (engl. *multidrug and toxin extrusion transporter*, MATE)2-K. U jednom je kliničkom farmakološkom ispitivanju primjena probenecida (inhibitora OAT3 snažnog inhibicijskog potencijala) povećala $AUC_{(0-\infty)}$ baricitiniba za približno dvostruko, bez utjecaja na t_{max} ili C_{max} . Zbog toga za bolesnike koji uzimaju inhibitore OAT3 snažnog inhibicijskog potencijala, kao što je probenecid, preporučenu dozu baricitiniba treba prepoloviti (vidjeti dio 4.2). Nisu provedena farmakološka ispitivanja s inhibitorima OAT3 slabijeg inhibicijskog potencijala. Predlijelek leflunomid brzo se pretvara u teriflunomid, koji je slab inhibitor OAT3, pa može povećati izloženost baricitinibu. Budući da nisu provedena posebna ispitivanja interakcija, potreban je oprez kada se leflunomid ili teriflunomid primjenjuju istodobno s baricitinibom. Iako istodobna primjena inhibitora prijenosnika OAT3 ibuprofena i diklofenaka može povećati izloženost baricitinibu, potencijal tih lijekova da inhibiraju OAT3 manji je nego onaj probenecida i stoga se ne očekuje klinički značajna interakcija. Istodobna primjena baricitiniba s ciklosporinom (inhibitorom P-gp-a/BCRP-a) ili metotreksatom (supstratom nekoliko prijenosnika, uključujući OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 i MRP4) nije imala klinički značajnih učinaka na izloženost baricitinibu.

Enzimi citokroma P450

In vitro je baricitinib supstrat enzima 3A4 citokroma P450 (CYP3A4), iako se manje od 10% doze metabolizira oksidacijom. Istodobna primjena baricitiniba i ketokonazola (snažnog inhibitora CYP3A) u kliničkim farmakološkim ispitivanjima nije imala klinički značajnog učinka na farmakokinetiku baricitiniba. Istodobna primjena baricitiniba i flukonazola (umjerenog inhibitora CYP3A/CYP2C19/CYP2C9) ili rifampicina (snažnog induktora CYP3A) nije dovela do klinički značajnih promjena u izloženosti baricitinibu.

Lijekovi koji mijenjaju želučani pH

Povišenje želučanog pH uslijed djelovanja omeprazola nije klinički značajno utjecalo na izloženost baricitinibu.

Potencijal baricitiniba da djeluje na farmakokinetiku drugih lijekova

Prijenosnici

In vitro baricitinib nije inhibitor OAT1, OAT2, OAT3, organskog kationskog prijenosnika (engl. *organic cationic transporter*, OCT) 2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 i MATE2-K u klinički značajnim koncentracijama. Baricitinib bi mogao biti klinički važan inhibitor prijenosnika OCT1, međutim trenutno nema poznatih selektivnih supstrata prijenosnika OCT1 za koje bi se mogle predvidjeti klinički značajne interakcije. U ispitivanjima kliničke farmakologije nisu zabilježeni klinički značajni učinci na izloženost kada se baricitinib primjenjivao istodobno s digoksinom (supstratom P-gp-a) ili metotreksatom (supstratom nekoliko prijenosnika).

Enzimi citokroma P450

Istodobna primjena baricitiniba i supstrata CYP3A simvastatina, etinilestradiola ili levonorgestrela u kliničkim farmakološkim ispitivanjima nije uzrokovala klinički značajne promjene u farmakokinetici tih lijekova.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Pokazalo se da signalni put JAK/STAT sudjeluje u staničnoj adheziji i staničnoj polarnosti, što može utjecati na rani razvoj embrija. Nema odgovarajućih podataka o primjeni baricitiniba u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Baricitinib se pokazao teratogenim u štakora i kunića. Ispitivanja na životinjama ukazuju da bi baricitinib pri višim dozama mogao štetno djelovati na razvoj kostiju *in utero*.

Baricitinib je kontraindiciran u trudnoći (vidjeti dio 4.3). Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i još najmanje tjedan dana po njegovu završetku. Ako bolesnica zatrudni dok uzima baricitinib, roditelje treba upozoriti na mogući rizik za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se baricitinib/njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni farmakokinetički/toksikološki podaci u životinja pokazali su da se baricitinib izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3).

Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad i stoga se baricitinib ne smije uzimati tijekom dojenja. Uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i dobrobit liječenja za ženu, mora se donijeti odluka hoće li se prekinuti dojenje ili obustaviti liječenje.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama upućuju na to da bi baricitinib mogao smanjiti plodnost žena tijekom liječenja, dok učinka na spermatogenezu nije bilo (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Baricitinib ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave kod primjene baricitiniba su povišene vrijednosti LDL-kolesterola (26,0%), infekcije gornjih dišnih putova (16,9%), glavobolja (5,2%), herpes simpleks (3,2%) i infekcije

mokraćnih putova (2,9%). U bolesnika s reumatoidnim artritismom manje često su se javljale ozbiljna pneumonija i ozbiljan herpes zoster.

Tablični prikaz nuspojava

Procjena učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Učestalosti navedene u Tablici 2 temelje se na objedinjenim podacima iz kliničkih ispitivanja u odraslih i/ili nakon stavljanja lijeka u promet prikupljenima kod reumatoidnog artritisa, atopijskog dermatitisa i alopecije areate, osim ako nije drugačije navedeno; ako su između tih indikacija primijećene znatne razlike u učestalosti određene nuspojave, to je navedeno u bilješkama ispod tablice.

Tablica 2. Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Infekcije i infestacije	infekcije gornjih dišnih putova	herpes zoster ^b herpes simpleks gastroenteritis infekcije mokraćnih putova pneumonija ^d folikulitis ^g	
Poremećaji krvi i limfnog sustava		trombocitoza > 600 x 10 ⁹ stanica/l ^{a,d}	neutropenija < 1 x 10 ⁹ stanica/l ^a
Poremećaji imunološkog sustava			oticanje lica urtikarija
Poremećaji metabolizma i prehrane	hiperkolesterolemija ^a		hipertrigliceridemija ^a
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja	
Krvožilni poremećaji			duboka venska tromboza ^b
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta			plućna embolija ^f
Poremećaji probavnog sustava		mučnina ^d bol u abdomenu ^d	diverikulitis
Poremećaji jetre i žuči		povišene vrijednosti ALT ≥ 3 x GGN ^{a,d}	povišene vrijednosti AST-a ≥ 3 x GGN ^{a, e}
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip akne ^c	
Pretrage		povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze > 5 x GGN ^{a,c}	povećanje tjelesne težine

^a Uključuje promjene utvrđene tijekom laboratorijskog praćenja (vidjeti tekst u nastavku).

- ^b Učestalost za herpes zoster i duboku vensku trombozu temelji se na kliničkim ispitivanjima kod reumatoidnog artritisa.
- ^c U kliničkim ispitivanjima kod reumatoidnog artritisa učestalost akni i povišenih vrijednosti kreatin fosfokinaze > 5 x GGN bila je manje česta.
- ^d U kliničkim ispitivanjima kod atopijskog dermatitisa učestalost mučnine i vrijednosti ALT-a ≥ 3 x GGN bila je manje česta. U kliničkim ispitivanjima kod alopecije areate učestalost boli u abdomenu bila je manje česta. U kliničkim ispitivanjima kod atopijskog dermatitisa i alopecije areate učestalost pneumonije i trombocitoze > 600 x 10⁹ stanica/l bila je manje česta.
- ^e U kliničkim ispitivanjima kod alopecije areate učestalost vrijednosti AST-a ≥ 3 x GGN bila je česta.
- ^f Učestalost plućne embolije temelji se na kliničkim ispitivanjima kod reumatoidnog artritisa i atopijskog dermatitisa.
- ^g Folikulitis je opažen u kliničkim ispitivanjima kod alopecije areate. Obično je bio lokaliziran na području vlasišta na kojem je došlo do ponovnog rasta kose.

Opis odabranih nuspojava

Poremećaji probavnog sustava

U prethodno neliječenih bolesnika u kliničkim ispitivanjima kod reumatoidnog artritisa, učestalost mučnine tijekom 52 tjedna bila je veća uz kombinirano liječenje metotreksatom i baricitinibom (9,3%) nego uz metotreksat primijenjen samostalno (6,2%) ili baricitinib primijenjen samostalno (4,4%). U objedinjenim podacima iz kliničkih ispitivanja kod reumatoidnog artritisa, atopijskog dermatitisa i alopecije areate mučnina se najčešće javljala tijekom prva 2 tjedna liječenja.

Slučajevi boli u abdomenu obično su bili blagi i prolazni, nisu bili povezani s infektivnim ili upalnim poremećajima probavnog sustava te nisu doveli do privremenog prekida primjene lijeka.

Infekcije

U objedinjenim podacima iz kliničkih ispitivanja kod reumatoidnog artritisa, atopijskog dermatitisa i alopecije areate infekcije su većinom bile blage do umjerene težine. U ispitivanjima koja su uključivala obje doze, infekcije su prijavljene u 31,0% bolesnika koji su primali dozu od 4 mg, u 25,7% bolesnika koji su primali dozu od 2 mg i u 26,7% bolesnika koji su primali placebo. U kliničkim ispitivanjima kod reumatoidnog artritisa primjena u kombinaciji s metotreksatom povećala je učestalost infekcija u usporedbi s primjenom baricitiniba u monoterapiji. Učestalost herpes zoster bila je česta kod reumatoidnog artritisa, vrlo rijetka kod atopijskog dermatitisa te manje česta kod alopecije areate. U kliničkim ispitivanjima kod atopijskog dermatitisa zabilježeno je manje kožnih infekcija koje su zahtijevale liječenje antibioticima uz baricitinib nego uz placebo.

Incidencija ozbiljnih infekcija uz baricitinib bila je slična onoj uz placebo. Incidencija ozbiljnih infekcija ostala je stabilna tijekom dugotrajnog izlaganja. Ukupna incidencija ozbiljnih infekcija u programu kliničkih ispitivanja iznosila je 3,2 na 100 bolesnik-godina kod reumatoidnog artritisa, 2,1 na 100 bolesnik-godina kod atopijskog dermatitisa odnosno 0,8 na 100 bolesnik-godina kod alopecije areate. U bolesnika s reumatoidnim artritisom manje često su se javljale ozbiljna pneumonija i ozbiljan herpes zoster.

Porast vrijednosti jetrenih transaminaza

U ispitivanjima koja su trajala dulje od 16 tjedana prijavljena su o dozi ovisna povišenja vrijednosti ALT-a i AST-a u krvi. Povišenja srednjih vrijednosti ALT-a i AST-a ostala su stabilna tijekom vremena. Većina slučajeva porasta vrijednosti jetrenih transaminaza ≥ 3 x GGN bila je asimptomatske i prolazne prirode.

U bolesnika s reumatoidnim artritisom kombinacija baricitiniba i potencijalno hepatotoksičnih lijekova, poput metotreksata, povećala je učestalost tih porasta vrijednosti.

Porast vrijednosti lipida

Prema objedinjenim podacima iz kliničkih ispitivanja kod reumatoidnog artritisa, atopijskog dermatitisa i alopecije areate, liječenje baricitinibom bilo je povezano s o dozi ovisnim porastom vrijednosti lipidnih parametara, uključujući ukupni kolesterol, LDL-kolesterol i kolesterol u lipoproteinima velike gustoće (HDL-kolesterol). Nije bilo promjena u omjeru LDL/HDL kolesterola. Povišenja su primijećena u 12. tjednu, nakon čega su se razine navedenih parametara stabilno zadržavale na vrijednostima višima od početnih, uključujući i dugoročni produžetak ispitivanja kod reumatoidnog artritisa. U bolesnika s atopijskim dermatitisom i alopecijom areatom srednje vrijednosti ukupnog kolesterola i LDL-kolesterola rasle su do 52. tjedna. U kliničkim ispitivanjima kod reumatoidnog artritisa liječenje baricitinibom bilo je povezano s o dozi ovisnim porastom vrijednosti triglicerida. U kliničkim ispitivanjima kod atopijskog dermatitisa i alopecije areate nije zabilježen porast razina triglicerida.

Primjena terapije statinima dovela je do spuštanja povišene vrijednosti LDL-kolesterola na razinu na kojoj je bila prije liječenja.

Kreatin fosfokinaza

Liječenje baricitinibom bilo je povezano s o dozi ovisnim porastom vrijednosti kreatin fosfokinaze (engl. *creatine phosphokinase*, CPK). Srednje vrijednosti CPK-a povećale su se u 4. tjednu, nakon čega se njegova razina zadržavala na vrijednosti višoj od početne. Kod svih je indikacija većina slučajeva porasta vrijednosti CPK-a > 5 x GGN bila prolazne prirode i nije zahtijevala prekid liječenja.

U kliničkim ispitivanjima nije bilo potvrđenih slučajeva rhabdomiolize.

Neutropenija

Srednja vrijednost broja neutrofila smanjila se u 4. tjednu, nakon čega se tijekom vremena stabilno zadržavala na vrijednosti nižoj od početne. Nije postojala jasna povezanost između neutropenije i razvoja ozbiljnih infekcija. Međutim, u kliničkim se ispitivanjima liječenje privremeno prekidalo kada je ABN bio < 1 x 10⁹ stanica/l.

Trombocitoza

Opažen je o dozi ovisan porast srednje vrijednosti broja trombocita, nakon kojega se njihova vrijednost tijekom vremena stabilno zadržavala na vrijednosti višoj od početne.

Pedijatrijska populacija

Juvenilni idiopatski artritis

U programu kliničkih ispitivanja kod juvenilnog idiopatskog artritisa ukupno je 220 bolesnika u dobi od 2 do < 18 godina bilo izloženo baricitinibu u bilo kojoj dozi, što čini 326 bolesnik-godina izloženosti.

U pedijatrijskih bolesnika koji su primali baricitinib tijekom placebom kontroliranog, dvostruko slijepog, randomiziranog razdoblja ukidanja liječenja u kliničkom ispitivanju kod juvenilnog idiopatskog artritisa (n=82), glavobolja je bila vrlo česta nuspojava (11%), dok je učestalost neutropenije < 1000 stanica/mm³ (2,4%, jedan bolesnik) i plućne embolije (1,2%, jedan bolesnik) bila česta.

Atopijski dermatitis u djece

Ocjena sigurnosti primjene u djece i adolescenata temelji se na sigurnosnim podacima iz ispitivanja faze III pod nazivom BREEZE-AD-PEDS, u kojemu je 466 bolesnika u dobi od 2 do 18 godina primalo baricitinib u bilo kojoj dozi. Sigurnosni profil u tih bolesnika sveukupno je bio usporediv s onim opaženim u odrasloj populaciji. Neutropenija (< 1 x 10⁹ stanica/l) se javljala češće (1,7%) nego u odraslih.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

U kliničkim su se ispitivanjima odraslim bolesnicima primjenjivale jednokratne doze do 40 mg i višestruke doze do 20 mg na dan tijekom 10 dana bez znakova toksičnosti koja bi ograničavala dozu. Nisu utvrđene nikakve specifične toksičnosti. Na temelju farmakokinetičkih podataka prikupljenih nakon primjene jednokratne doze od 40 mg u zdravih dobrovoljaca, očekuje se da će se više od 90% primijenjene doze eliminirati unutar 24 sata. U slučaju predoziranja, preporučuje se nadzirati bolesnika zbog mogućih znakova i simptoma nuspojava. Bolesnici u kojih se jave nuspojave trebaju primiti odgovarajuće liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, selektivni imunosupresivi; ATK oznaka: L04AA37

Mehanizam djelovanja

Baricitinib je selektivan i reverzibilan inhibitor Janus kinaza (JAK)1 i JAK2. U izoliranim enzimskim testovima, baricitinib je inhibirao aktivnost kinaza JAK1, JAK2, tirozin kinaze 2 i kinaze JAK3, uz vrijednosti IC_{50} od 5,9; 5,7; 53 odnosno > 400 nM.

Janus kinaze su enzimi koji prenose unutarstanične signale s receptora na površini stanica za niz citokina i faktora rasta uključenih u hematopoezu, upalni proces i imunosnu funkciju. U sklopu unutarstanične signalizacije, Janus kinaze fosforiliraju i aktiviraju prijenosnike signala i aktivatore transkripcije (engl. *signal transducers and activators of transcription*, STAT), koji aktiviraju gensku ekspresiju unutar stanice. Baricitinib modulira te putove signalizacije tako što djelomično inhibira enzimsku aktivnost kinaza JAK1 i JAK2 te na taj način smanjuje fosforilaciju i aktivaciju STAT-ova.

Farmakodinamički učinci

Inhibicija fosforilacije STAT3 inducirane djelovanjem IL-6

Primjena baricitiniba uzrokovala je o dozi ovisnu inhibiciju fosforilacije STAT3 inducirane djelovanjem IL-6 u punoj krvi zdravih ispitanika. Vršna vrijednost inhibicije opažena je 2 sata nakon primjene, a vratila se gotovo na početnu razinu unutar 24 sata.

Imunoglobulini

Srednja vrijednost serumskih razina imunoglobulina IgG, IgM i IgA smanjila se do 12. tjedna nakon početka liječenja, nakon čega su se razine tih imunoglobulina stabilno zadržavale na vrijednostima nižima od početnih barem do 104. tjedna. U većine su bolesnika promjene u vrijednostima imunoglobulina bile unutar normalnog referentnog raspona.

Limfociti

Srednja vrijednost apsolutnog broja limfocita povećala se već prvog tjedna nakon početka liječenja, vratila se na početnu vrijednost do 24. tjedna, a zatim je bila stabilna barem do 104. tjedna. U većine su se bolesnika promjene broja limfocita zadržale unutar normalnog referentnog raspona.

C-reaktivni protein

U bolesnika s reumatoidnim artritisom, pad serumske vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP) primijećen je već tjedan dana nakon početka liječenja i održao se tijekom cijelog trajanja liječenja.

Kreatinin

Baricitinib je u kliničkim ispitivanjima inducirao srednji porast razine kreatinina u serumu za 3,8 $\mu\text{mol/l}$ nakon dva tjedna liječenja, koja je nakon toga ostala stabilna. To bi mogla biti posljedica inhibicije lučenja kreatinina uslijed djelovanja baricitiniba u bubrežnim tubulima. Zbog toga procjene brzine glomerularne

filtracije utemeljene na serumskoj razini kreatinina mogu biti blago snižene, a da nema stvarnog gubitka bubrežne funkcije ili nastupa bubrežnih nuspojava. Kod alopecije areate srednja vrijednost kreatinina u serumu nastavila se povećavati sve do 52. tjedna. Kod atopijskog dermatitisa i alopecije areate baricitinib je bio povezan sa sniženjem razine cistatina C (koji se također koristi za procjenu brzine glomerularne filtracije) u 4. tjednu, nakon čega nije opaženo dodatno sniženje njegovih vrijednosti.

In vitro kožni modeli

U *in vitro* modelu ljudske kože tretirane proupalnim citokinima (tj. IL-4, IL-13, IL-31) baricitinib je smanjio ekspresiju fosforiliranog proteina STAT3 (pSTAT3) u epidermalnim keratinocitima te pojačao ekspresiju filagrina – proteina koji igra ulogu u funkciji kožne barijere i patogenezi atopijskog dermatitisa.

Ispitivanje utjecaja na cjepiva

Utjecaj baricitiniba na humoralni odgovor na neživa cjepiva ocjenjivao se u 106 bolesnika s reumatoidnim artritisom koji su primali stabilnu terapiju baricitinibom u dozi od 2 ili 4 mg i koji su primili inaktivirano cjepivo protiv pneumokoka ili tetanusa. Većina tih bolesnika (n = 94) istodobno se liječila metotreksatom. Cijepljenje protiv pneumokoka dovelo je do zadovoljavajućeg imunološkog odgovora IgG-a u 68% (95% CI: 58,4%; 76,2%) bolesnika iz cjelokupne populacije. Zadovoljavajući imunološki odgovor IgG-a na cijepljenje protiv tetanusa postignut je u 43,1% (95% CI: 34%; 52,8%) bolesnika.

Klinička djelotvornost

Reumatoidni artritis

Djelotvornost i sigurnost baricitiniba uz primjenu jedanput na dan ocjenjivale su se u 4 randomizirana, dvostruko slijepa, multicentrična ispitivanja faze III provedena u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivnog reumatoidnog artritisa, dijagnosticiranim prema ACR/EULAR kriterijima iz 2010. godine (Tablica 3). Bolesnici su na početku ispitivanja morali imati najmanje 6 osjetljivih i 6 otečenih zglobova. Svi bolesnici koji su završili ta ispitivanja mogli su sudjelovati u dugoročnom produžetku ispitivanja, u kojem se liječenje nastavilo tijekom razdoblja do 7 godina.

Tablica 3. Sažetak kliničkog ispitivanja

Naziv ispitivanja (trajanje)	Populacija (broj)	Liječene skupine	Sažetak ključnih mjera ishoda
RA-BEGIN (52 tjedna)	Bolesnici prethodno neliječeni MTX-om ¹ (584)	<ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib 4 mg jedanput na dan • Baricitinib 4 mg jedanput na dan + MTX • MTX 	<ul style="list-style-type: none"> • Primarna mjera ishoda: ACR20 u 24. tjednu • Tjelesna funkcija (HAQ-DI) • Radiografska progresija (mTSS) • Niska aktivnost bolesti i remisija (SDAI)
RA-BEAM (52 tjedna)	Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na MTX ² (1305)	<ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib 4 mg jedanput na dan • Adalimumab 40 mg s.c. svaka 2 tjedna • Placebo <p>Svi bolesnici primali su MTX kao osnovnu terapiju</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primarna mjera ishoda: ACR20 u 12. tjednu • Tjelesna funkcija (HAQ-DI) • Radiografska progresija (mTSS) • Niska aktivnost bolesti i remisija (SDAI) • Jutarnja ukočenost zglobova

RA-BUILD (24 tjedna)	Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na kDMARD-ove ³ (684)	<ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib 4 mg jedanput na dan • Baricitinib 2 mg jedanput na dan • Placebo <p>Bolesnici su primali kDMARD-ove⁵ kao osnovnu terapiju ako su pri uključivanju u ispitivanje primali stabilnu dozu kDMARD-a</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primarna mjera ishoda: ACR20 u 12. tjednu • Tjelesna funkcija (HAQ-DI) • Niska aktivnost bolesti i remisija (SDAI) • Radiografska progresija (mTSS) • Jutarnja ukočenost zglobova
RA-BEACON (24 tjedna)	Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na inhibitore TNF-a ⁴ (527)	<ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib 4 mg jedanput na dan • Baricitinib 2 mg jedanput na dan • Placebo <p>kDMARD-ovi kao osnovna terapija⁵</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primarna mjera ishoda: ACR20 u 12. tjednu • Tjelesna funkcija (HAQ-DI) • Niska aktivnost bolesti i remisija (SDAI)

Kratice: ACR (engl. *American College of Rheumatology*) = Američko reumatološko društvo; SDAI (engl. *Simplified Disease Activity Index*) = pojednostavljen indeks aktivnosti bolesti; HAQ-DI (engl. *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*) = indeks onesposobljenosti prema upitniku za ocjenu zdravstvenog stanja; kDMARD = konvencionalni DMARD; mTSS (engl. *modified Total Sharp Score*) = ukupan rezultat prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici; MTX = metotreksat; s.c. = supkutano

¹ Bolesnici koji su primili manje od 3 doze metotreksata; bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni drugim konvencionalnim ili biološkim DMARD-ovima

² Bolesnici koji nisu ostvarili dovoljno dobar odgovor na metotreksat (+/- druge kDMARD-ove); bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni biološkim lijekovima

³ Bolesnici koji nisu ostvarili dovoljno dobar odgovor na ≥ 1 kDMARD ili koji nisu podnosili takve lijekove; bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni biološkim lijekovima

⁴ Bolesnici koji nisu ostvarili dovoljno dobar odgovor na ≥ 1 bDMARD ili koji nisu podnosili takve lijekove; uključujući najmanje 1 inhibitor TNF-a

⁵ Najčešći kDMARD-ovi u istodobnoj primjeni uključivali su metotreksat, hidroksiklorokin, leflunomid i sulfasalazin

Klinički odgovor

U svim su ispitivanjima bolesnici liječeni baricitinibom u dozi od 4 mg jedanput na dan imali statistički značajno više ACR20, ACR50 i ACR70 odgovora nakon 12 tjedana nego bolesnici koji su primali placebo, metotreksat ili adalimumab (Tablica 4.). Djelotvornost je kod svih mjerila nastupila brzo, uz značajno veće odgovore primijećene već od 1. tjedna. Primijećene su postojane i dugotrajne stope odgovora, a odgovori ACR20/50/70 održali su se tijekom najmanje 2 godine, uključujući i dugoročni produžetak ispitivanja.

U usporedbi s placebom, metotreksatom ili adalimumabom, liječenje baricitinibom u dozi od 4 mg u monoterapiji ili u kombinaciji s kDMARD-ovima dovelo je do značajnih poboljšanja svih pojedinačnih sastavnica ACR odgovora, uključujući broj osjetljivih i otečenih zglobova, bolesnikovu i liječnikovu opću ocjenu, HAQ-DI rezultat, ocjenu boli i razinu CRP-a.

Nisu primijećene značajne razlike s obzirom na djelotvornost i sigurnost između podskupina definiranih prema vrsti DMARD-ova koji su se primjenjivali u kombinaciji s baricitinibom.

Remisija i niska aktivnost bolesti

U usporedbi s placebom ili metotreksatom, statistički značajno veći udio bolesnika liječenih baricitinibom u dozi od 4 mg postigao je remisiju (SDAI $\leq 3,3$ i CDAI $\leq 2,8$) ili nisku aktivnost bolesti ili remisiju

(DAS28-ESR ili DAS28-hsCRP $\leq 3,2$ i DAS28-ESR ili DAS28-hsCRP $< 2,6$) u 12. i 24. tjednu (Tablica 4).

Više stope remisije u odnosu na placebo primijećene su već u 4. tjednu. Stope remisije i niske aktivnosti bolesti održale su se tijekom najmanje 2 godine. Podaci iz dugoročnog produžetka ispitivanja uz praćenje do 6 godina ukazuju na održanu nisku aktivnost bolesti/stope remisije.

Tablica 4: Odgovor, remisija i tjelesna funkcija

Ispitivanje	RA-BEGIN Bolesnici prethodno neliječeni MTX-om			RA-BEAM Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na MTX			RA-BUILD Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na kDMARD			RA-BEACON Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na inhibitor TNF-a		
	MTX	BARI 4 mg	BARI 4 mg + MTX	PBO	BARI 4 mg	ADA 40 mg svaka 2 tj.	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:												
12. tjedan	59%	79%***	77%***	40%	70%***†	61%***	39%	66%***	62%***	27%	49%***	55%***
24. tjedan	62%	77%**	78%***	37%	74%***†	66%***	42%	61%***	65%***	27%	45%***	46%***
52. tjedan	56%	73%***	73%***		71%††	62%						
ACR50:												
12. tjedan	33%	55%***	60%***	17%	45%***††	35%***	13%	33%***	34%***	8%	20%**	28%***
24. tjedan	43%	60%**	63%***	19%	51%***	45%***	21%	41%***	44%***	13%	23%*	29%***
52. tjedan	38%	57%***	62%***		56%†	47%						
ACR70:												
12. tjedan	16%	31%***	34%***	5%	19%***†	13%***	3%	18%***	18%***	2%	13%***	11%**
24. tjedan	21%	42%***	40%***	8%	30%***†	22%***	8%	25%***	24%***	3%	13%***	17%***
52. tjedan	25%	42%***	46%***		37%	31%						
DAS28-hsCRP $\leq 3,2$:												
12. tjedan	30%	47%***	56%***	14%	44%***††	35%***	17%	36%***	39%***	9%	24%***	32%***
24. tjedan	38%	57%***	60%***	19%	52%***	48%***	24%	46%***	52%***	11%	20%*	33%***
52. tjedan	38%	57%***	63%***		56%†	48%						
SDAI $\leq 3,3$:												
12. tjedan	6%	14%*	20%***	2%	8%***	7%***	1%	9%***	9%***	2%	2%	5%
24. tjedan	10%	22%**	23%***	3%	16%***	14%***	4%	17%***	15%***	2%	5%	9%**
52. tjedan	13%	25%**	30%***		23%	18%						
CDAI $\leq 2,8$:												
12. tjedan	7%	14%*	19%***	2%	8%***	7%**	2%	10%***	9%***	2%	3%	6%
24. tjedan	11%	21%**	22%**	4%	16%***	12%***	4%	15%***	15%***	3%	5%	9%*
52. tjedan	16%	25%*	28%**		22%	18%						
Minimalna klinički važna razlika HAQ-DI rezultata (smanjenje HAQ-DI rezultata za $\geq 0,30$):												
12. tjedan	60%	81%***	77%***	46%	68%***	64%***	44%	60%***	56%**	35%	48%*	54%***
24. tjedan	66%	77%*	74%	37%	67%***†	60%***	37%	58%***	55%***	24%	41%***	44%***
52. tjedan	53%	65%*	67%**		61%	55%						

Napomena: Udjeli bolesnika s odgovorom u svakoj vremenskoj točki temeljili su se na onima prvotno randomiziranim za liječenje (N). Bolesnici koji su prestali primjenjivati lijek ili koji su primili spasonosnu terapiju (engl. *rescue therapy*) nakon toga smatrali su se bolesnicima bez odgovora.

Kratice: ADA = adalimumab; BARI = baricitinib; MTX = metotreksat; PBO = placebo

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ u odnosu na placebo (u odnosu na metotreksat u ispitivanju RA-BEGIN)
 † $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ u odnosu na adalimumab

Radiografski odgovor

Učinak baricitiniba na progresiju strukturnog oštećenja zglobova procjenjivao se radiografski u ispitivanjima RA-BEGIN, RA-BEAM i RA-BUILD i ocjenjivao na temelju ukupnog rezultata prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici (mTSS) i njegovim sastavnicama, rezultatu za eroziju i rezultatu za suženje zglobnog prostora.

Liječenje baricitinibom u dozi od 4 mg dovelo je do statistički značajne inhibicije progresije strukturnog oštećenja zglobova (Tablica 5). Analize rezultata za eroziju i suženje zglobnog prostora bile su u skladu s ukupnim rezultatima. Udio bolesnika bez radiografske progresije (promjena mTSS rezultata za ≤ 0) u 24. i 52. tjednu bio je značajno veći uz baricitinib u dozi od 4 mg nego uz placebo.

Tablica 5. Radiografske promjene

Ispitivanje	RA-BEGIN			RA-BEAM			RA-BUILD		
	Bolesnici prethodno neliječeni MTX-om			Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na MTX			Bolesnici s nedovoljno dobrim odgovorom na kDMARD		
Liječena skupina	MTX	BARI 4 mg	BARI 4 mg + MTX	PBO ^a	BARI 4 mg	ADA 40 mg svaka 2 tj.	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg
Rezultat prema modificiranoj Sharpovoj ljestvici, srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti:									
24. tjedan	0,61	0,39	0,29*	0,90	0,41***	0,33***	0,70	0,33*	0,15**
52. tjedan	1,02	0,80	0,40**	1,80	0,71***	0,60***			
Udio bolesnika bez radiografske progresije^b:									
24. tjedan	68%	76%	81%**	70%	81%***	83%***	74%	72%	80%
52. tjedan	66%	69%	80%**	70%	79%**	81%**			

Kratice: ADA = adalimumab; BARI = baricitinib; MTX = metotreksat; PBO = Placebo

^a Podaci za placebo u 52. tjednu dobiveni su linearnom ekstrapolacijom

^b Izostanak progresije definira se kao promjena mTSS rezultata za ≤ 0

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ u odnosu na placebo (u odnosu na metotreksat u ispitivanju RA-BEGIN)

Odgovor tjelesne funkcije i ishodi vezani uz zdravlje

Liječenje baricitinibom u dozi od 4 mg, u monoterapiji ili u kombinaciji s kDMARD-ovima, dovelo je do značajnog poboljšanja tjelesne funkcije (HAQ-DI) i poboljšanja u pogledu boli (prema vizualnoj analognoj ljestvici od 0 do 100) u odnosu na sve usporedne lijekove (placebo, metotreksat, adalimumab). Poboljšanja su primijećena već u 1. tjednu, a u ispitivanjima RA-BEGIN i RA-BEAM održala su se do 52 tjedna.

U ispitivanjima RA-BEAM i RA-BUILD, liječenje baricitinibom u dozi od 4 mg dovelo je do značajnog poboljšanja srednje vrijednosti trajanja i težine jutarnje ukočenosti zglobova u odnosu na placebo i adalimumab, što se ocjenjivalo na temelju unosa iz elektroničkih dnevnika bolesnika.

U svim su ispitivanjima bolesnici liječeni baricitinibom prijavili poboljšanje kvalitete života prema vlastitoj ocjeni, koje se određivalo rezultatom za tjelesnu komponentu u Kratkom upitniku o zdravstvenom stanju od 36 pitanja (engl. *Short Form-36*, SF-36), kao i poboljšanje s obzirom na umor, prema vlastitoj ocjeni, koje se određivalo rezultatom za umor u Upitniku za funkcionalnu ocjenu terapije za kroničnu bolest (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*, FACIT-F).

Baricitinib 4 mg u odnosu na 2 mg

Razlike u djelotvornosti između doze od 4 mg i doze od 2 mg bile su najprimjetnije u populaciji koja nije ostvarila dovoljno dobar odgovor na biološke DMARD-ove (RA-BEACON), u kojoj su u 24. tjednu zabilježena statistički značajna poboljšanja broja otečenih zglobova, broja osjetljivih zglobova i brzine sedimentacije eritrocita u sklopu ACR odgovora, uz primjenu baricitiniba u dozi od 4 mg u odnosu na placebo, ali ne i uz baricitinib u dozi od 2 mg u odnosu na placebo. Osim toga, i u ispitivanju RA-BEACON i u ispitivanju RA-BUILD nastup djelotvornosti bio je brži, a učinak općenito veći u skupini koja je primala dozu od 4 mg u usporedbi s onom koja je primala dozu od 2 mg.

U dugoročnom produžetku ispitivanja, bolesnici iz ispitivanja RA-BEAM, RA-BUILD i RA-BEACON koji su postigli održanu nisku aktivnost bolesti ili remisiju (CDAI \leq 10) nakon najmanje 15 mjeseci liječenja baricitinibom u dozi od 4 mg jedanput na dan bili su ponovno randomizirani u omjeru 1:1, na dvostruko slijep način, za nastavak liječenja dozom od 4 mg jedanput na dan ili za smanjenje doze na 2 mg jedanput na dan. U većine se bolesnika održala niska aktivnost bolesti ili remisija prema CDAI rezultatu:

- U 12. tjednu: 451/498 (91%) bolesnika koji su nastavili liječenje dozom od 4 mg naspram 405/498 (81%) bolesnika kojima je doza smanjena na 2 mg ($p \leq 0,001$)
- U 24. tjednu: 434/498 (87%) bolesnika koji su nastavili liječenje dozom od 4 mg naspram 372/498 (75%) bolesnika kojima je doza smanjena na 2 mg ($p \leq 0,001$)
- U 48. tjednu: 400/498 (80%) bolesnika koji su nastavili liječenje dozom od 4 mg naspram 343/498 (69%) bolesnika kojima je doza smanjena na 2 mg ($p \leq 0,001$)
- U 96. tjednu: 347/494 (70%) bolesnika koji su nastavili liječenje dozom od 4 mg naspram 297/496 (60%) bolesnika kojima je doza smanjena na 2 mg ($p \leq 0,001$)

Većina bolesnika koji su nakon smanjenja doze izgubili nisku aktivnost bolesti ili remisiju uspjela je ponovno uspostaviti kontrolu nad bolešću nakon što je doza vraćena na 4 mg.

Atopijski dermatitis u odraslih

Djelotvornost i sigurnost baricitiniba u monoterapiji ili u kombinaciji s topikalnim kortikosteroidima (TKS) ocjenjivale su se u 3 randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja faze III u trajanju od 16 tjedana (BREEZE-AD1, BREEZE-AD2 i BREEZE-AD7). U ispitivanjima je sudjelovalo 1568 bolesnika s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom, koji se definirao kao rezultat ≥ 3 prema općoj ocjeni ispitivača (engl. *Investigator's Global Assessment*, IGA), rezultat ≥ 16 prema indeksu proširenosti i težine ekcema (engl. *Eczema Area and Severity Index*, EASI) i zahvaćenost najmanje $\geq 10\%$ tjelesne površine. Bolesnici pogodni za sudjelovanje u ispitivanju morali su biti stariji od 18 godina te prethodno imati nedovoljno dobar odgovor na topikalne lijekove ili ne podnositi takve lijekove. Bolesnicima je bilo dopušteno primiti spasonosnu terapiju (koja je uključivala topikalnu ili sistemsku terapiju), ali ih se u tom trenutku smatralo bolesnicima bez odgovora. Na početku ispitivanja BREEZE-AD7 svi su bolesnici istodobno primali topikalnu terapiju kortikosteroidima, a bilo im je dopušteno koristiti i topikalne inhibitore kalcineurina. Svi bolesnici koji su dovršili sudjelovanje u tim ispitivanjima mogli su se uključiti u dugoročni produžetak ispitivanja (BREEZE-AD3) i nastaviti liječenje tijekom još najviše 2 godine.

U randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju faze III BREEZE-AD4 ocjenjivala se djelotvornost baricitiniba u kombinaciji s topikalnim kortikosteroidima tijekom 52 tjedna u 463 bolesnika s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom koja nisu uspješno odgovorili na liječenje oralnim ciklosporinom, odnosno nisu podnosili ili su imali kontraindikaciju za takvo liječenje.

Početak značajke

U placebo kontroliranim ispitivanjima faze III (BREEZE-AD1, BREEZE-AD2, BREEZE-AD7 i BREEZE-AD4), u svim liječenim skupinama 37% su bile žene, 64% su bili bijelci, 31% azijati, a 0,6% bolesnika crne rase, dok je srednja vrijednost dobi iznosila 35,6 godina. U tim je ispitivanjima 42 - 51% bolesnika imalo početni IGA rezultat 4 (težak atopijski dermatitis), a 54 - 79% bolesnika

prethodno je primalo sistemsku terapiju za atopijski dermatitis. Početna srednja vrijednost EASI rezultata kretala se u rasponu od 29,6 do 33,5, početni tjedni prosječni rezultat za svrbež na brojčanoj ocjenskoj ljestvici (engl. *Numerical Rating Scale*, NRS) u rasponu od 6,5 do 7,1, početna srednja vrijednost indeksa kvalitete života sa dermatološkom bolesti (engl. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI) u rasponu od 13,6 do 14,9, a početna srednja vrijednost rezultata na bolničkoj ljestvici za ocjenu tjeskobe i depresije (engl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS) u rasponu od 10,9 do 12,1.

Klinički odgovor

16-tjedna ispitivanja primjene u monoterapiji (BREEZE-AD1 i BREEZE-AD2) i u kombinaciji s TKS-om (BREEZE-AD7)

Značajno je veći udio bolesnika randomiziranih za liječenje baricitinibom u dozi od 4 mg nego onih koji su primali placebo postigao odgovor IGA 0 ili 1 (primarni ishod), EASI75 ili poboljšanje rezultata na brojčanoj ocjenskoj ljestvici za svrbež za ≥ 4 boda u 16. tjednu (Tablica 6). Slika 1 prikazuje srednju vrijednost postotka promjene od početne vrijednosti kod EASI do 16. tjedna.

Značajno je veći udio bolesnika randomiziranih za liječenje baricitinibom u dozi od 4 mg nego onih koji su primali placebo postigao poboljšanje rezultata na brojčanoj ocjenskoj ljestvici za svrbež za ≥ 4 boda (koje je opaženo unutar prvog tjedna liječenja u ispitivanjima BREEZE-AD1 i BREEZE-AD2 te već u 2. tjednu liječenja u ispitivanju BREEZE-AD7; $p < 0,002$).

Učinci liječenja u podskupinama (tjelesna težina, dob, spol, rasa, težina bolesti i prethodno liječenje, uključujući imunosupresive) bili su u skladu s rezultatima u cjelokupnoj ispitivanoj populaciji.

Tablica 6. Djelotvornost baricitiniba u 16. tjednu (FAS^a)

Ispitivanje	Monoterapija						Kombinacija s TKS-om		
	BREEZE- AD1			BREEZE-AD2			BREEZE- AD7		
Liječena skupina	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO + TKS	BARI 2 mg + TKS	BARI 4 mg + TKS
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
IGA 0 ili 1, % bolesnika s odgovorom ^{b, c}	4,8	11,4**	16,8**	4,5	10,6**	13,8**	14,7	23,9	30,6**
EASI-75, % bolesnika s odgovorom ^c	8,8	18,7**	24,8**	6,1	17,9**	21,1**	22,9	43,1*	47,7**
NRS rezultat za svrbež (poboljšanje za ≥ 4 boda), % bolesnika s odgovorom ^{c, d}	7,2	12,0	21,5**	4,7	15,1**	18,7**	20,2	38,1*	44,0**

BARI = Baricitinib; PBO = Placebo

* statistički značajno u odnosu na placebo bez prilagodbe za multiplicitet; ** statistički značajno u odnosu na placebo uz prilagodbu za multiplicitet.

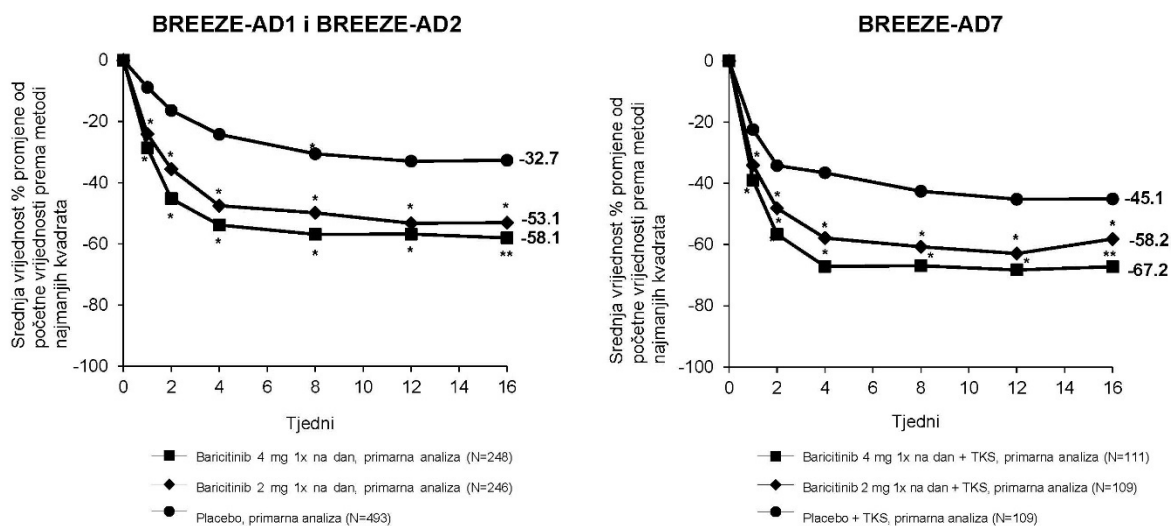
^a Potpuni skup podataka za analizu (engl. *full analysis set*, FAS) uključuje sve randomizirane bolesnike.

^b Bolesnik s odgovorom definirao se kao bolesnik s IGA rezultatom 0 ili 1 („čisto“ ili „gotovo čisto“) kojemu se taj rezultat smanjio za ≥ 2 boda na IGA ljestvici od 0 do 4 boda.

^c Podaci koji nedostaju bilježeni su kao izostanak odgovora (engl. *Non-Responder Imputation*, NRI): bolesnici koji su primili spasonosnu terapiju ili za koje su nedostajali podaci smatrali su se bolesnicima bez odgovora.

^d Prikazani su rezultati za podskupinu bolesnika koji su ispunjavali kriterije za ocjenjivanje (bolesnici kojima je početni NRS rezultat za svrbež iznosio ≥ 4).

Slika 1. Srednja vrijednost postotka promjene od početne vrijednosti kod EASI (FAS)^a



* statistički značajno u odnosu na placebo bez prilagodbe za multiplicitet; ** statistički značajno u odnosu na placebo uz prilagodbu za multiplicitet.

^a Potpuni skup podataka za analizu (FAS) uključuje sve randomizirane bolesnike. Podaci prikupljeni nakon primjene spasonosne terapije ili nakon trajnog prekida primjene lijeka smatrali su se podacima koji nedostaju. Srednje vrijednosti prema metodi najmanjih kvadrata (LS) proizašle su iz analiza u kojima se koristio model miješanih učinaka s ponovljenim mjerenjima (MMRM).

Održavanje odgovora

Da bi se ocijenilo održavanje odgovora, 1373 ispitanika liječenih baricitinibom tijekom 16 tjedana u ispitivanjima BREEZE-AD1 (N = 541), BREEZE-AD2 (N = 540) i BREEZE-AD7 (N = 292) moglo se uključiti u dugoročni produžetak ispitivanja BREEZE-AD3. Dostupni su podaci za do 68 tjedana kumulativnog liječenja za bolesnike iz ispitivanja BREEZE-AD1 i BREEZE-AD2 te za do 32 tjedna kumulativnog liječenja za bolesnike iz ispitivanja BREEZE-AD7. Opažen je postojani odgovor u bolesnika koji su barem donekle odgovorili na liječenje (IGA rezultat 0, 1 ili 2) nakon uvođenja baricitiniba.

Kvaliteta života/ishodi koje prijavljuju bolesnici kod atopijskog dermatitisa

U oba ispitivanja monoterapije (BREEZE-AD1 i BREEZE-AD2) i ispitivanju primjene u kombinaciji s TKS-om (BREEZE-AD7), baricitinib u dozi od 4 mg je u 16. tjednu u odnosu na placebo značajno poboljšao ishode koje prijavljuju bolesnici, uključujući NRS rezultat za svrbež, san (ADSS rezultat), kožnu bol (NRS rezultat za kožnu bol), kvalitetu života (DLQI) i simptome tjeskobe i depresije (HADS) koji nisu bili korigirani za multiplicitet (vidjeti Tablicu 7).

Tablica 7. Rezultati za kvalitetu života/ishode koje prijavljuju bolesnici uz baricitinib u monoterapiji i baricitinib u kombinaciji s TKS-om u 16. tjednu (FAS)^a

Ispitivanje	Monoterapija						Kombinacija s TKS-om		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Liječena skupina	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO + TKS	BARI 2 mg + TKS	BARI 4 mg + TKS
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
Poboljšanje rezultata za 2. pitanje iz upitnika ADSS za ≥ 2 boda, % bolesnika s odgovorom ^{c,d}	12,8	11,4	32,7*	8,0	19,6	24,4*	30,6	61,5*	66,7*
Promjena NRS rezultata za kožnu bol, srednja vrijednost (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)
Promjena DLQI rezultata, srednja vrijednost (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)
Promjena HADS rezultata, srednja vrijednost (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

* statistički značajno u odnosu na placebo bez prilagodbe za multiplicitet; ** statistički značajno u odnosu na placebo uz prilagodbu za multiplicitet.

^a Potpuni skup podataka za analizu (FAS) uključuje sve randomizirane bolesnike.

^b Prikazani rezultati odnose se na srednju vrijednost promjene od početne vrijednosti prema metodi najmanjih kvadrata (SE). Podaci prikupljeni nakon primjene spasonosne terapije ili nakon trajnog prekida primjene lijeka smatrali su se podacima koji nedostaju. Srednje vrijednosti prema metodi najmanjih kvadrata (engl. *least squares*, LS) proizašle su iz analiza u kojima se koristio model miješanih učinaka s ponovljenim mjerenjima (MMRM).

^c 2. pitanje iz upitnika ADSS: broj buđenja tijekom noći zbog svrbeža

^d Podaci koji nedostaju bilježeni su kao izostanak odgovora (NRI): bolesnici koji su primili spasonosnu terapiju ili za koje su nedostajali podaci smatrali su se bolesnicima bez odgovora. Prikazani su rezultati za podskupinu bolesnika koji su ispunjavali kriterije za ocjenjivanje (bolesnici kojima je početni rezultat za 2. pitanje iz upitnika ADSS iznosio ≥ 2).

Klinički odgovor u bolesnika koji su prethodno primali ciklosporin ili koji su imali kontraindikaciju za njegovu primjenu (ispitivanje BREEZE-AD4)

Uključena su bila ukupno 463 bolesnika koja nisu uspješno odgovorila na oralni ciklosporin (n = 173), koja ga nisu podnosila (n = 75) ili koja su imala kontraindikaciju za njegovu primjenu (n = 126). Primarna mjera ishoda bio je udio bolesnika koji su postigli EASI-75 u 16. tjednu. Primarna i neke od najvažnijih sekundarnih mjera ishoda u 16. tjednu sažeto su prikazane u Tablici 8.

Tablica 8: Djelotvornost baricitiniba u kombinaciji s TKS-om^a u 16. tjednu ispitivanja BREEZE-AD4 (FAS)^b

Ispitivanje	BREEZE- AD4		
	PBO ^a	BARI 2 mg ^a	BARI 4 mg ^a
N	93	185	92
EASI-75, % bolesnika s odgovorom ^c	17,2	27,6	31,5**
IGA 0 ili 1, % bolesnika s odgovorom ^{c,e}	9,7	15,1	21,7*
NRS za svrbež (poboljšanje za ≥ 4 boda), % bolesnika s odgovorom ^{c,f}	8,2	22,9*	38,2**
Promjena srednje vrijednosti DLQI rezultata (SE) ^d	-4,95 (0,752)	-6,57 (0,494)	-7,95** (0,705)

BARI = Baricitinib; PBO = Placebo

* statistički značajno u odnosu na placebo bez prilagodbe za multiplicitet; ** statistički značajno u odnosu na placebo uz prilagodbu za multiplicitet.

^a Svi su bolesnici istodobno primali terapiju topikalnim kortikosteroidima, a bilo im je dopušteno koristiti i topikalne inhibitore kalcineurina.

^b Potpuni skup podataka za analizu (FAS) uključuje sve randomizirane bolesnike.

^c Podaci koji nedostaju bilježeni su kao izostanak odgovora (NRI): bolesnici koji su primili spasonosnu terapiju ili za koje su nedostajali podaci smatrali su se bolesnicima bez odgovora.

^d Podaci prikupljeni nakon primjene spasonosne terapije ili nakon trajnog prekida primjene lijeka smatrali su se podacima koji nedostaju. Srednje vrijednosti prema metodi najmanjih kvadrata (LS) proizašle su iz analiza u kojima se koristio model miješanih učinaka s ponovljenim mjerenjima (MMRM).

^e Bolesnik s odgovorom definirao se kao bolesnik s IGA rezultatom 0 ili 1 („čisto“ ili „gotovo čisto“) kojemu se taj rezultat smanjio za ≥ 2 boda prema IGA ljestvici od 0 do 4 boda.

^f Prikazani su rezultati za podskupinu bolesnika koji su ispunjavali kriterije za ocjenjivanje (bolesnici kojima je početni NRS rezultat za svrbež iznosio ≥ 4).

Alopecija areata

Djelotvornost i sigurnost baricitiniba primijenjenog jedanput na dan ocjenjivale su se u jednom adaptivnom ispitivanju faze II/III (BRAVE-AA1) i jednom ispitivanju faze III (BRAVE-AA2). Faza III u ispitivanju BRAVE-AA1 i ispitivanje faze III BRAVE-AA2 bila su randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana, 36-tjedna ispitivanja s fazom produžetka u trajanju do 200 tjedana. U oba ispitivanja faze III bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:2:3 za primanje placeba, baricitiniba u dozi od 2 mg ili baricitiniba u dozi od 4 mg. Bolesnici pogodni za sudjelovanje u ispitivanju bili su odrasli muškarci u dobi od 18 do 60 godina ili odrasle žene u dobi od 18 do 70 godina s trenutnom epizodom teške alopecije areate (gubitak kose koji zahvaća ≥ 50% vlasništva) u trajanju duljem od 6 mjeseci. Bolesnici s trenutnom epizodom duljom od 8 godina nisu bili pogodni za sudjelovanje u ispitivanju, osim ako su tijekom prethodnih 8 godina bile opažene epizode ponovnog rasta kose na zahvaćenim područjima vlasništva. Jedine dopuštene istodobne terapije za alopeciju areatu bile su finasterid (ili drugi inhibitori 5-alfa reduktaze), oralni ili topikalni minoksidil i bimatoprost očna otopina za trepavice, ako su se primjenjivali u stabilnoj dozi pri uključivanju u ispitivanje.

U oba se ispitivanja kao primarni ishod ocjenjivao udio ispitanika koji su postigli rezultat na ljestvici za ocjenu težine alopecije (engl. *Severity of Alopecia Tool*, SALT) ≤ 20 (80% ili više vlasništva prekriveno kosom) u 36. tjednu. Nadalje, u oba se ispitivanja ocjenjivao gubitak obrva i trepavica na ljestvici od 4 boda (ljestvice *ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss*TM i *ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss*TM) prema procjeni liječnika.

Početak značajke

U fazu III u ispitivanju BRAVE-AA1 i ispitivanje faze III BRAVE-AA2 bilo je uključeno 1200 odraslih bolesnika. Srednja vrijednost dobi u svim liječenim skupinama iznosila je 37,5 godina, a 61% bolesnika činile su žene. Srednja vrijednost trajanja alopecije areate od prvog nastupa iznosila je 12,2 godine, a srednja vrijednost trajanja trenutne epizode gubitka kose 3,9 godina. Medijan SALT rezultata u oba je ispitivanja iznosio 96 (što je jednako gubitku kose na 96% vlasišta), a kod približno 44% bolesnika prijavljena je univerzalna alopecija (*alopecia universalis*). U oba je ispitivanja 69% bolesnika imalo značajan ili potpun gubitak obrva na početku ispitivanja, a 58% njih značajan ili potpun gubitak trepavica, mjereno ClinRO rezultatom za gubitak obrva i trepavica od 2 ili 3. Približno je 90% bolesnika primilo najmanje jednu terapiju za alopeciju areatu u nekom trenutku prije uključivanja u ispitivanje, a 50% njih primilo je najmanje jedan sistemski imunosupresiv. Samo je 4,3% bolesnika prijavilo primjenu dopuštenih istodobnih terapija za alopeciju areatu tijekom ispitivanja.

Klinički odgovor

U oba je ispitivanja značajno veći udio bolesnika randomiziranih za liječenje baricitinibom u dozi od 4 mg jedanput na dan u odnosu na one koji su primali placebo postigao SALT rezultat ≤ 20 u 36. tjednu, počevši već od 8. tjedna u ispitivanju BRAVE-AA1 odnosno 12. tjedna u ispitivanju BRAVE-AA2. Dosljedna djelotvornost opažena je kod većine sekundarnih mjera ishoda (Tablica 9). Na Slici 2 prikazan je udio bolesnika koji su postigli SALT rezultat ≤ 20 do 36. tjedna.

Učinci liječenja u podskupinama (prema spolu, dobi, tjelesnoj težini, procijenjenoj brzini glomerularne filtracije [eGFR], rasi, geografskoj regiji, težini bolesti i trajanju trenutne epizode alopecije areate) bili su u skladu s rezultatima u cjelokupnoj ispitivanoj populaciji u 36. tjednu.

Tablica 9. Djelotvornost baricitiniba do 36. tjedna u objedinjenim ispitivanjima (objedinjena populacija za ocjenu djelotvornosti u 36. tjednu^a)

	Objedinjeni podaci iz ispitivanja BRAVE-AA1 (faza III ispitivanja faze II/III) and BRAVE-AA2 (ispitivanje faze III)*		
	Placebo N=345	Baricitinib 2 mg N=340	Baricitinib 4 mg N=515
SALT rezultat ≤ 20 u 36. tjednu	4,1%	19,7%**	34,0%**
SALT rezultat ≤ 20 u 24. tjednu	3,2%	11,2%	27,4%**
ClinRO rezultat za gubitak obrva 0 ili 1 u 36. tjednu uz poboljšanje za ≥ 2 boda od početne vrijednosti ^b	3,8%	15,8%	33,0%**
ClinRO rezultat za gubitak trepavica 0 ili 1 u 36. tjednu uz poboljšanje za ≥ 2 boda od početne vrijednosti ^b	4,3%	12,0%	33,9%**
Promjena rezultata za domenu emocija u upitniku Skindex-16 prilagođenom za alopeciju areatu, srednja vrijednost (SE) ^c	-11,33 (1,768)	-19,89 (1,788)	-23,81 (1,488)
Promjena rezultata za domenu funkcioniranja u upitniku Skindex-16	-9,26 (1,605)	-13,68 (1,623)	-16,93 (1,349)

prilagođenom za alopeciju areatu, srednja vrijednost (SE) ^c			
------------------------------------------------------------------------	--	--	--

ClinRO (engl. *clinician-reported outcome*) = ishod koji prijavljuje liječnik; SE (engl. *standard error*) = standardna pogreška

^a Objedinjena populacija za ocjenu djelotvornosti u 36. tjednu: svi bolesnici uključeni u fazu III ispitivanja BRAVE-AA1 i u ispitivanje BRAVE-AA2.

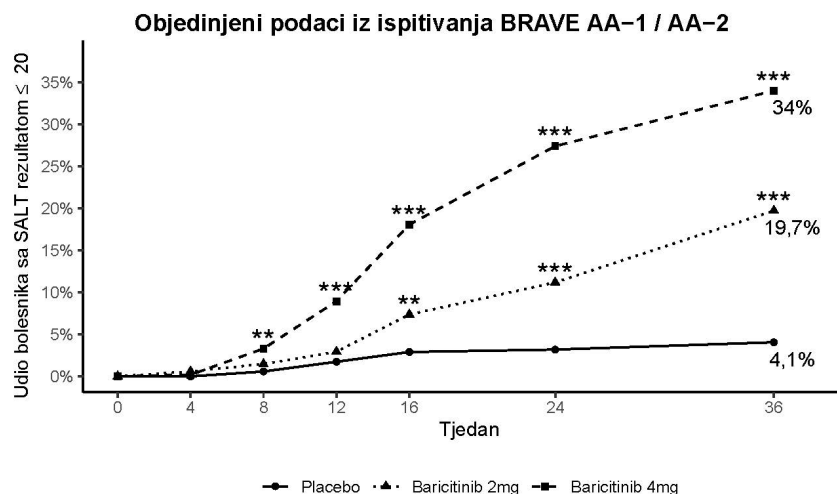
* Rezultati analiza objedinjenih podataka u skladu su s rezultatima iz pojedinačnih ispitivanja.

** Statistički značajno uz prilagodbu za višestrukost u shemi hijerarhijskog testiranja (s grafičkim pristupom) unutar svakog pojedinačnog ispitivanja.

^b Brojevi bolesnika s početnim ClinRO rezultatom za gubitak obrva ≥ 2 : 236 (placebo), 240 (baricitinib 2 mg), 349 (baricitinib 4 mg). Brojevi bolesnika s početnim ClinRO rezultatom za gubitak trepavica ≥ 2 : 186 (placebo), 200 (baricitinib 2 mg), 307 (baricitinib 4 mg). Za oba ishoda koja prijavljuju liječnici koristi se ljestvica odgovora od 4 boda, u rasponu od 0 do 3, gdje 0 znači da nema gubitka obrva/trepavica, a 3 da nema vidljivih obrva/trepavica.

^c Brojevi bolesnika za analizu rezultata upitnika Skindex-16 prilagođenog za alopeciju areatu u 36. tjednu iznose n=256 (placebo), 249 (baricitinib 2 mg) i 392 (baricitinib 4 mg).

Slika 2: Udio bolesnika sa SALT rezultatom ≤ 20 do 36. tjedna



p-vrijednost za baricitinib u odnosu na placebo $\leq 0,01$; *p-vrijednost za baricitinib u odnosu na placebo $\leq 0,001$.

Djelotvornost do 52. tjedna

Udio bolesnika liječenih baricitinibom koji su postigli SALT rezultat ≤ 20 nastavio se povećavati nakon 36. tjedna te je u 52. tjednu dosegnuo 39,0% bolesnika liječenih baricitinibom u dozi od 4 mg. Rezultati u podskupinama bolesnika prema početnoj težini bolesti i trajanju epizode alopecije u 52. tjednu bili su u skladu s onima opaženima u 36. tjednu te rezultatima u cjelokupnoj ispitivanoj populaciji.

Podispitivanje smanjenja doze

U ispitivanju BRAVE-AA2 bolesnici koji su od prve randomizacije primali baricitinib u dozi od 4 mg jedanput na dan i postigli SALT rezultat ≤ 20 u 52. tjednu ponovno su randomizirani na dvostruko slijep način za nastavak liječenja dozom od 4 mg jedanput na dan ili smanjenje doze na 2 mg jedanput na dan. Rezultati pokazuju da se odgovor na liječenje u 76. tjednu održao u 96% bolesnika koji su nastavili primati baricitinib u dozi od 4 mg i 74% onih kojima je ponovnom randomizacijom dodijeljena doza baricitiniba od 2 mg.

Juvenilni idiopatski artritis

Program kliničkog razvoja baricitiniba za juvenilni idiopatski artritis sastojao se od jednog dovršenog pivotalnog ispitivanja faze III (JUVE-BASIS) i jednog dugoročnog, otvorenog produžetka ispitivanja radi ocjene sigurnosti, koje je u tijeku (JUVE-X).

JUVE-BASIS bilo je ispitivanje u trajanju do 44 tjedna koje je uključivalo dvostruko slijepo, randomizirano, placebom kontrolirano razdoblje ukidanja liječenja, a provedeno je radi ocjene djelotvornosti i sigurnosti baricitiniba primijenjenog jedanput na dan u bolesnika u dobi od 2 godine do < 18 godina s juvenilnim idiopatskim artritisom koji nisu dovoljno dobro odgovorili na liječenje najmanje jednim konvencionalnim sintetskim ili biološkim DMARD-om ili koji nisu podnosili takav lijek. U njemu su sudjelovali bolesnici s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom (pozitivnim ili negativnim na reumatoidni faktor), proširenim oligoartikularnim tipom juvenilnog idiopatskog artritisa, juvenilnim idiopatskim artritisom povezanim s entezitisom i juvenilnim psorijatičnim artritisom prema definiciji navedenoj u kriterijima Međunarodne lige reumatoloških udruženja (engl. *International League of Associations for Rheumatology*, ILAR). Bolesnici koji su sudjelovali u ispitivanju JUVE-BASIS bili su pogodni za uključivanje u ispitivanje JUVE-X.

U ispitivanju JUVE-BASIS bolesnici su primali otvoreno liječenje baricitinibom jedanput na dan tijekom približno 12 tjedana od početka ispitivanja. Da bi se postigla izloženost ekvivalentna onoj kod primjene doze od 4 mg u odraslih, bolesnici u dobi od 2 to < 9 godina primali su dozu od 2 mg jedanput na dan, a bolesnici u dobi od 9 do < 18 godina dozu od 4 mg jedanput na dan. U 12. tjednu ocjenjivao se terapijski odgovor svakog pojedinog bolesnika (na temelju PedACR30 kriterija). Bolesnici koji su postigli najmanje odgovor PedACR30 bili su randomizirani (u omjeru 1:1) za primanje placeba ili nastavak liječenja dotadašnjom dozom baricitiniba tijekom 32-tjednog, dvostruko slijepog, placebom kontroliranog razdoblja. Bolesnicima koji nisu postigli odgovor PedACR30 ponuđena je mogućnost da se uključe u ispitivanje JUVE-X.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost u ispitivanju JUVE-BASIS bilo je vrijeme do pogoršanja bolesti od početka dvostruko slijepog razdoblja ukidanja liječenja do njegova završetka.

Početne značajke

U ispitivanje JUVE-BASIS ukupno je uključeno 220 bolesnika. Među njima su 163 (74,4%) bolesnika mogla biti randomizirana za primanje baricitiniba (n=82) ili placeba (n=81) u dvostruko slijepom razdoblju ukidanja liječenja. Sto četrdeset i četiri (144) bolesnika imala su poliartikularni juvenilni idiopatski artritis, 16 bolesnika prošireni oligoartikularni tip juvenilnog idiopatskog artritisa, 50 bolesnika juvenilni idiopatski artritis povezan s entezitisom, a njih 10 juvenilni psorijatični artritis.

Srednja vrijednost dobi bolesnika u ispitivanju JUVE-BASIS iznosila je 13 godina (standardno odstupanje: 3,4), a njih 69,1% bilo je ženskog spola. Broj bolesnika po dobnoj skupini bio je sljedeći: od 2 do < 6 godina: n=6; od 6 do < 9 godina: n=9; od 9 do < 12 godina: n=30 i od 12 do < 18 godina: n=175.

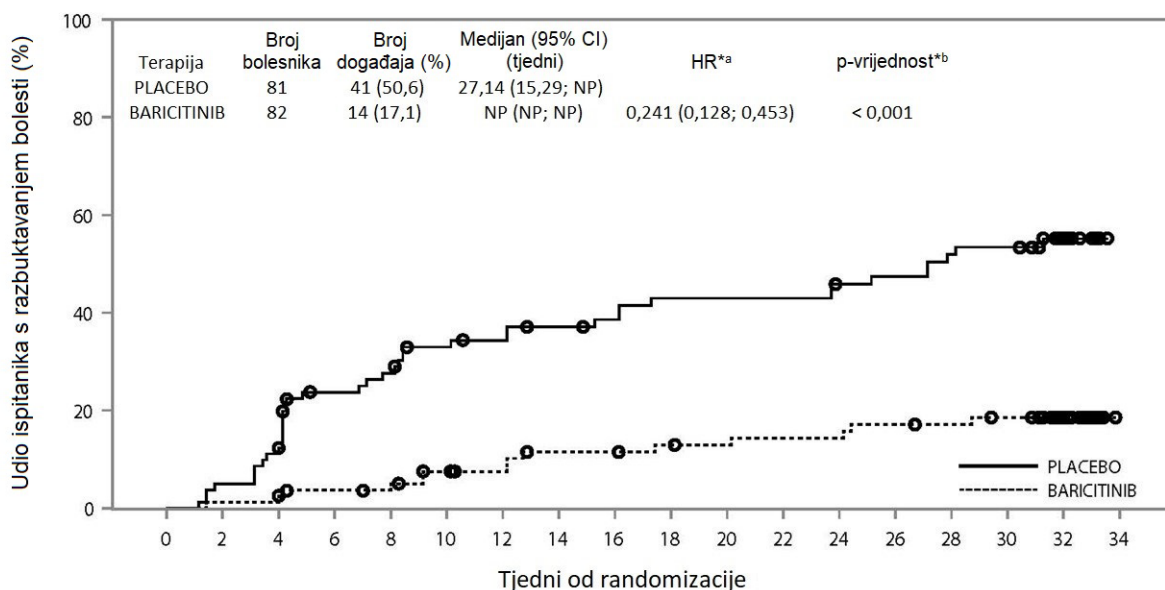
Prosječno vrijeme od postavljanja dijagnoze juvenilnog idiopatskog artritisa koje su prijavili svi bolesnici u ispitivanju iznosilo je 4 godine. U dvostruko slijepom razdoblju ukidanja liječenja primjena istodobnih terapija bila je slična u svim liječenim skupinama (najčešći istodobno primijenjeni konvencionalni sintetski DMARD-ovi uključivali su MTX, sulfasalazin i leflunomid). Ukupno je 127 (57,7%) bolesnika primalo MTX na početku ispitivanja.

Klinički odgovor

U ispitivanju JUVE-BASIS, u skupini bolesnika liječenih baricitinibom zabilježeno je značajno dulje vrijeme do pogoršanja bolesti nego u bolesnika koji su primali placebo (Slika 3). Osim toga, odgovor

PedACR 30/50/70/90/100 tijekom dvostruko slijepog razdoblja ukidanja liječenja postigao je veći broj bolesnika liječenih baricitinibom nego onih koji su primali placebo.

Slika 3. Vrijeme do pogoršanja bolesti tijekom dvostruko slijepog razdoblja ukidanja liječenja



Br. ispitanika pod rizikom

Vrijeme	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
PLACEBO	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)

Br. = broj; CI = interval pouzdanosti; HR = omjer hazarda; NP = nije primjenjivo

^a HR je stratificiran prema kategorijama juvenilnog idiopatskog artritisa (poliartikularni i prošireni oligoartikularni tip naspram artritisa povezanog s entezitisom i juvenilnog psorijatičnog artritisa).

^b P-vrijednost dobivena je na temelju log-rang testa stratificiranog prema kategorijama juvenilnog idiopatskog artritisa (poliartikularni i prošireni oligoartikularni tip naspram artritisa povezanog s entezitisom i juvenilnog psorijatičnog artritisa).

Vrijeme do pogoršanja bolesti i PedACR rezultati sveukupno su bili dosljedni kod svih podtipova juvenilnog idiopatskog artritisa i osnovnih značajki (uključujući dob, geografsku regiju, tjelesnu težinu, prethodnu primjenu bioloških lijekova, istodobnu primjenu MTX-a ili kortikosteroida) te su bili u skladu s onima za cjelokupnu ispitanu populaciju.

Atopijski dermatitis u djece

Djelotvornost i sigurnost baricitiniba u kombinaciji s TKS-om ocjenjivale su se u jednom randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju faze III u trajanju od 16 tjedana (BREEZE-AD-PEDS). U ispitivanju su sudjelovala 483 bolesnika s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom, koji se definirao kao IGA rezultat ≥ 3 , EASI rezultat ≥ 16 i zahvaćenost $\geq 10\%$ tjelesne površine. Bolesnici pogodni za sudjelovanje imali su od 2 do manje od 18 godina te prethodno nisu dovoljno dobro odgovorili na topikalne lijekove ili ih nisu podnosili i bili su kandidati za sistemsku terapiju. Svim su bolesnicima istodobno bili propisani i topikalni kortikosteroidi niske ili umjerene jačine, a bilo im je dopušteno koristiti i topikalne inhibitore kalcineurina tijekom ispitivanja. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1:1:1 za primanje placeba ili baricitiniba u niskoj, umjerenj ili visokoj ispitivanoj dozi (kojima se postiže izloženost ekvivalentna onoj opaženoj kod primjene doze od 1 mg, 2 mg odnosno 4 mg u odraslih bolesnika s atopijskim dermatitisom). Ispitivanje uključuje i dugoročni produžetak u trajanju do 4 godine, koji je u tijeku.

Početne značajke

U svim su liječenim skupinama 76% bolesnika činili bijelci, 15% azijati, a 3% bolesnici crne rase, 50% bolesnika bilo je ženskog spola, a srednja vrijednost dobi iznosila je 12 godina, pri čemu je 72% bolesnika imalo najmanje 10 godina, a njih 28% manje od 10 godina. Bolesnici u dobi od 6 ili manje godina činili su 14% populacije (6 godina [N=28], 5 godina [N=11], 4 godine [N=16], 3 godine [N=8], 2 godine [N=5]). U ovom je ispitivanju 38% bolesnika imalo početni IGA rezultat 4 (težak atopijski dermatitis), a 42% bolesnika prethodno je primalo sistemsku terapiju za atopijski dermatitis. Početni EASI rezultat kretao se u rasponu od 12,2 do 70,8, dok je početni tjedni prosječni rezultat za svrbež na brojčanoj ocjenjskoj ljestvici (NRS) u bolesnika u dobi od najmanje 10 godina iznosio 5,5 (SD=2,6).

Klinički odgovor

U usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, statistički značajno veći udio bolesnika randomiziranih za liječenje baricitinibom u dozi ekvivalentnoj onoj od 4 mg postigao je odgovor IGA 0 ili 1 (primarni ishod), EASI75 ili poboljšanje NRS rezultata za svrbež za ≥ 4 boda u 16. tjednu (Tablica 10). Slika 4 prikazuje vrijeme do postizanja odgovora IGA 0 ili 1.

Učinci liječenja u podskupinama (tjelesna težina, dob, spol, rasa, težina bolesti i prethodno liječenje, uključujući imunosupresive) bili su u skladu s rezultatima u cjelokupnoj ispitivanoj populaciji.

Tablica 10. Djelotvornost baricitiniba u pedijatrijskih bolesnika u 16. tjednu^a

Ispitivanje	BREEZE-AD-PEDS	
	PBO	Doza ekvivalentna BARI 4 mg
N	122	120
IGA 0 ili 1, % bolesnika s odgovorom ^{b,c}	16,4	41,7**
EASI75, % bolesnika s odgovorom ^c	32,0	52,5**
NRS rezultat za svrbež (poboljšanje za ≥ 4 boda), % bolesnika s odgovorom ^{c,d}	16,4	35,5**

BARI = baricitinib; PBO = placebo

** Statistički značajno u odnosu na placebo uz prilagodbu za multiplicitet.

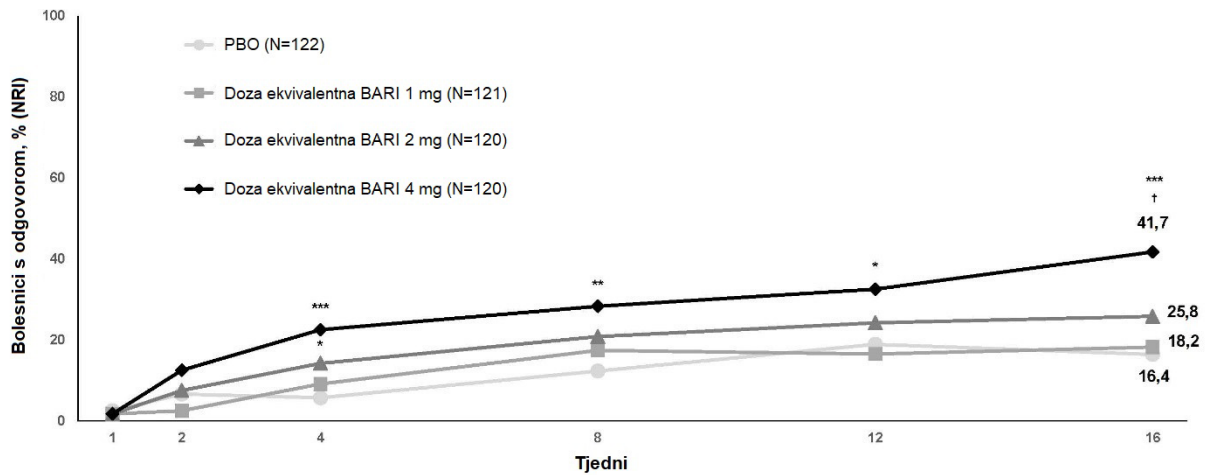
^a Populacija predviđena za liječenje (engl. *Intent to Treat*, ITT) (svi randomizirani bolesnici)

^b Bolesnik s odgovorom definirao se kao bolesnik s IGA rezultatom 0 ili 1 („čisto“ ili „gotovo čisto“) kojemu se taj rezultat smanjio za ≥ 2 boda na IGA ljestvici od 0 do 4 boda.

^c Podaci koji nedostaju bilježeni su kao izostanak odgovora: bolesnici koji su primili spasonosnu terapiju ili za koje su nedostajali podaci smatrani su bolesnicima bez odgovora.

^d Prikazani su rezultati za podskupinu bolesnika koji su ispunjavali kriterije za ocjenjivanje (bolesnici u dobi od ≥ 10 godina kojima je početni NRS rezultat za svrbež iznosio ≥ 4 : BARI u dozi ekvivalentnoj onoj od 4 mg, N=62; placebo, N=55).

Slika 4. Vrijeme do postizanja odgovora IGA 0 ili 1, uz poboljšanje za ≥ 2 boda u pedijatrijskih bolesnika do 16. tjedna



BARI=baricitinib; NRI=podaci koji nedostaju bilježeni su kao izostanak odgovora; PBO=placebo

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ u odnosu na PBO (nominalna p-vrijednost; analiza utemeljena na logističkoj regresiji); † Statistički značajno uz prilagodbu za multiplicitet.

U usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, značajno je veći udio bolesnika randomiziranih za liječenje baricitinibom u dozi ekvivalentnoj onoj od 4 mg postigao poboljšanje NRS rezultata za svrbež za ≥ 4 boda već u 4. tjednu (prilagođeno za multiplicitet).

Smanjila se i potreba za istodobnom primjenom TKS-a, što pokazuju medijan smanjenja količine primijenjenog TKS-a u gramima uz baricitinib u dozi ekvivalentnoj onoj od 4 mg u odnosu na placebo tijekom 16 tjedana, te veći medijan broja dana bez primjene TKS-a uz baricitinib u dozi ekvivalentnoj onoj od 4 mg (25 dana) u odnosu na placebo (11 dana) tijekom 16 tjedana.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja baricitiniba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje kroničnog idiopatskog artritisa, atopijskog dermatitisa i alopecije areate (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Djelotvornost baricitiniba u dozi do 12 mg na dan ocjenjivala se u 71 bolesnika s kroničnom atipičnom neutrofilnom dermatozom praćenom lipodistrofijom i povišenom temperaturom (engl. *chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature, CANDLE*) (n=10), stanjima povezanim sa sindromom CANDLE (n=9), vaskulopatijom povezanom s mutacijom gena *STING* (stimulator gena za interferon) s početkom u dojenačkoj dobi (engl. *stimulator of interferon gene-associated vasculopathy with onset during infancy, SAVI*) (n=8), juvenilnim dermatomiozitisom (JDM, n=5) i sindromom Aicardi-Goutières (AGS, n=39). Ukupna izloženost iznosila je 251 bolesnik-godinu. Zbog metodoloških nedostataka nije bilo moguće donijeti konačne zaključke o djelotvornosti baricitiniba u tih bolesnika. Iako su sigurnosni obrasci pokazivali sličnosti s onima opaženima u indikacijama za odrasle bolesnike, učestalost štetnih događaja u načelu je bila veća. U populaciji s AGS-om zabilježena su tri smrtna ishoda; nije jasno jesu li ti smrtni slučajevi bili povezani s liječenjem baricitinibom.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon peroralne primjene baricitiniba primijećeno je povećanje sistemske izloženosti proporcionalno dozi unutar terapijskog raspona doza. Farmakokinetika baricitiniba je linearna s obzirom na vrijeme.

Apsorpcija

Baricitinib se nakon peroralne primjene brzo apsorbira, uz medijan t_{max} od približno 1 sata (raspon: 0,5 – 3,0 h) i apsolutnu bioraspoloživost od približno 79% (*coefficient of variation*, CV = 3,94%). Unos hrane smanjio je izloženost za do 14% i C_{max} za do 18% te je produljio t_{max} za 0,5 sati. Primjena uz obroke nije bila povezana s klinički značajnim učinkom na izloženost.

Distribucija

Srednja vrijednost volumena distribucije nakon primjene intravenskom infuzijom iznosila je 76 l, što ukazuje na to da se baricitinib raspodjeljuje u tkiva. Približno 50% baricitiniba veže se za proteine u plazmi.

Biotransformacija

U metabolizmu baricitiniba posreduje CYP3A4, a kroz biotransformaciju prolazi svega 10% doze. U plazmi nije bilo mjerljivih količina metabolita. U kliničkom farmakološkom ispitivanju baricitinib se prvenstveno izlučivao kao neizmijenjena djelatna tvar kroz mokraću (69%) i feces (15%), a pronađena su svega 4 manje značajna oksidativna metabolita (3 u mokraći, 1 u fecesu), koja su činila približno 5% odnosno 1% doze. *In vitro* je baricitinib supstrat CYP3A4, OAT3, P-gp-a, BCRP-a i MATE2-K te bi mogao biti klinički značajan inhibitor prijenosnika OCT1 (vidjeti dio 4.5). Baricitinib nije inhibitor prijenosnika OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 i MATE2-K u klinički značajnim koncentracijama.

Eliminacija

Eliminacija kroz bubrege glavni je mehanizam klirensa baricitiniba, koji se odvija glomerularnom filtracijom i aktivnim izlučivanjem putem prijenosnika OAT3, P-gp, BCRP i MATE2-K. U kliničkom farmakološkom ispitivanju, približno 75% primijenjene doze izlučilo se kroz mokraću, dok se približno 20% doze izlučilo kroz feces.

Srednja vrijednost prividnog klirensa (CL/F) i poluvijeka lijeka u bolesnika s reumatoidnim artritismom iznosila je 9,42 l/h (CV = 34,3%) odnosno 12,5 sati (CV = 27,4%). Utvrđeno je da su C_{max} i AUC u stanju dinamičke ravnoteže za 1,4 odnosno 2,0 puta viši u ispitanika s reumatoidnim artritismom nego u zdravih ispitanika.

Srednja vrijednost prividnog klirensa (CL/F) i poluvijeka lijeka u bolesnika s atopijskim dermatitisom iznosila je 11,2 l/h (CV = 33,0%) odnosno 12,9 sati (CV = 36,0%). Utvrđeno je da vrijednosti C_{max} i AUC u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s atopijskim dermatitisom iznose 0,8 vrijednosti zabilježenih u ispitanika s reumatoidnim artritismom.

Srednja vrijednost prividnog klirensa (CL/F) i poluvijeka lijeka u bolesnika s alopecijom areatom iznosila je 11,0 l/h (CV = 36,0%) odnosno 15,8 sati (CV = 35,0%). Utvrđeno je da vrijednosti C_{max} i AUC u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s alopecijom areatom iznose 0,9 puta vrijednosti zabilježene u ispitanika s reumatoidnim artritismom.

Oštećenje bubrežne funkcije

Utvrđeno je da bubrežna funkcija značajno utječe na izloženost baricitinibu. Srednja vrijednost omjera AUC-a u bolesnika s blagim odnosno umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije i bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom iznosi 1,41 (90% CI: 1,15 – 1,74) odnosno 2,22 (90% CI: 1,81 - 2,73). Srednja vrijednost omjera C_{max} u bolesnika s blagim odnosno umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije i bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom iznosi 1,16 (90% CI: 0,92 – 1,45) odnosno 1,46 (90% CI: 1,17 – 1,83). Vidjeti dio 4.2 za preporuke za doziranje.

Oštećenje jetrene funkcije

Nije bilo klinički značajnog učinka na farmakokinetiku baricitiniba u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Primjena baricitiniba nije se ispitivala u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije.

Starije osobe

Dob od ≥ 65 godina ili ≥ 75 godina ne utječe na izloženost baricitinibu (C_{\max} i AUC).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika u pedijatrijskih bolesnika s juvenilnim idiopatskim artritisom

Poluvijek lijeka u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 18 godina iznosio je 8 - 9 sati.

Izloženost u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine < 30 kg i ≥ 30 kg: u bolesnika tjelesne težine < 30 kg i srednje vrijednosti dobi od 8,1 godine (raspon: 2,0 - 16,0), srednja vrijednost i CV% za AUC i C_{\max} iznosili su 381 h*ng/ml (76%) odnosno 62,1 ng/ml (39%). U bolesnika tjelesne težine ≥ 30 kg i srednje vrijednosti dobi od 14,1 godine (raspon: 9,0 - 17,0), srednja vrijednost i CV% za AUC i C_{\max} iznosili su 438 h*ng/ml (68%) odnosno 60,7 ng/ml (30%).

Izloženost u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od 10 do < 20 kg i od 20 do < 30 kg: u bolesnika tjelesne težine od 10 do < 20 kg i srednje vrijednosti dobi od 5,1 godine (raspon: 2,0 - 8,0), srednja vrijednost i CV% za AUC i C_{\max} iznosili su 458 h*ng/ml (81%) odnosno 77,6 ng/ml (38%). U bolesnika tjelesne težine od 20 do < 30 kg i srednje vrijednosti dobi od 10,3 godine (raspon: 6,0 - 16,0), srednja vrijednost i CV% za AUC i C_{\max} iznosili su 327 h*ng/ml (66%) odnosno 51,2 ng/ml (22%).

Farmakokinetika u pedijatrijskih bolesnika s atopijskim dermatitisom

Srednja vrijednost poluvijeka lijeka u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do < 18 godina iznosila je 13 - 18 sati.

Izloženost u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine < 30 kg i ≥ 30 kg: u bolesnika tjelesne težine < 30 kg i srednje vrijednosti dobi od 6,4 godine (raspon: 2,0 - 11,1), srednja vrijednost i CV% za AUC i C_{\max} iznosili su 404 h*ng/ml (78%) odnosno 60,4 ng/ml (28%). U bolesnika tjelesne težine ≥ 30 kg i srednje vrijednosti dobi od 13,5 godina (raspon: 6,2 - 17,9), srednja vrijednost i CV% za AUC i C_{\max} iznosili su 529 h*ng/ml (102%) odnosno 57,0 ng/ml (42%).

Izloženost u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od 10 do < 20 kg i od 20 do < 30 kg: u bolesnika tjelesne težine od 10 do < 20 kg i srednje vrijednosti dobi od 4,8 godina (raspon: 2,0 - 6,9), srednja vrijednost i CV% za AUC i C_{\max} iznosili su 467 h*ng/ml (80%) odnosno 73,4 ng/ml (21%). U bolesnika tjelesne težine od 20 do < 30 kg i srednje vrijednosti dobi od 7,5 godina (raspon: 4,8 - 11,1), srednja vrijednost i CV% za AUC i C_{\max} iznosili su 363 h*ng/ml (72%) odnosno 52,0 ng/ml (21%).

Ostali intrinzični faktori

Tjelesna težina, dob, spol, rasa i etničko porijeklo nisu imali klinički značajnog učinka na farmakokinetiku baricitiniba u odraslih bolesnika. Srednje vrijednosti učinaka intrinzičnih faktora na farmakokinetičke parametre (AUC i C_{\max}) općenito su bile unutar raspona interindividualne farmakokinetičke varijabilnosti baricitiniba. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu na temelju tih faktora.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

U miševa, štakora i pasa primijećen je pad broja limfocita, eozinofila i bazofila, kao i limfoidna deplecija u organima/tkivima imunskog sustava. U pasa su pri razinama izloženosti približno 7 puta većima od onih u ljudi primijećene oportunističke infekcije povezane s demodikozom (šugom). U miševa, štakora i pasa je pri razinama izloženosti približno 6 – 36 puta većima od onih u ljudi primijećen pad vrijednosti eritrocitnih parametara. U nekih je pasa primijećena degeneracija ploče rasta sternuma; incidencija je bila niska, a pojava je zabilježena i u kontrolnih životinja, dok je težinu određivao odnos između doze i učinka. Trenutno nije poznato je li to klinički značajno.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti na štakorima i kunićima, baricitinib je smanjio rast/tjelesnu težinu fetusa i uzrokovao malformacije skeleta (pri razinama izloženosti koje su bile približno 10 odnosno 39 puta veće od onih u ljudi). Nisu primijećeni štetni učinci na plod pri razinama izloženosti koje su bile 2 puta veće od one u ljudi na temelju AUC-a.

Prema objedinjenim podacima iz ispitivanja učinaka na plodnost mužjaka/ženki štakora, baricitinib je smanjio sveukupnu uspješnost parenja (smanjeni indeksi plodnosti i začeca). U ženki štakora zabilježen je smanjen broj žutih tijela i mjesta implantacije, povećan broj gubitaka prije implantacije i/ili štetni učinci na intrauterino preživljenje embrija. Budući da u mužjaka štakora nije bilo učinaka na spermatogenezu (što je utvrđeno histopatološki) niti na mjere ishoda koje su se odnosile na sjeme/spermu, smanjena sveukupna uspješnost parenja vjerojatno je bila posljedica navedenih učinaka u ženki.

Baricitinib je pronađen u mlijeku ženki štakora u laktaciji. U ispitivanju učinaka na prenatalni i postnatalni razvoj primijećena je smanjena tjelesna težina mladunčadi i smanjeno postnatalno preživljenje pri razinama izloženosti koje su bile 4 odnosno 21 puta veće od onih u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat
manitol

Film ovojnica

željezov oksid, crveni (E172)
lecitin (soja) (E322)
makrogol
poli(vinilni alkohol)
talk
titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Olumiant 1 mg filmom obložene tablete

Blisteri od polivinilklorida/polietilena/poliklorotrifluoroetilena i aluminijska u kutijama koje sadrže 14 ili 28 filmom obloženih tableta.

Perforirani blisteri s jediničnim dozama, od polivinilklorida/aluminijska/orijentiranog poliamida i aluminijska, u kutijama koje sadrže 28 x 1 filmom obloženu tabletu.

Olumiant 2 mg i 4 mg filmom obložene tablete

Blisteri od polivinilklorida/polietilena/poliklorotrifluoroetilena i aluminijska u kutijama koje sadrže 14, 28, 35, 56, 84 ili 98 filmom obloženih tableta.

Perforirani blisteri s jediničnim dozama, od polivinilklorida/aluminijska/orijentiranog poliamida i aluminijska, u kutijama koje sadrže 28 x 1 ili 84 x 1 filmom obloženu tabletu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Za pedijatrijske bolesnike koji ne mogu progutati cijele tablete može se razmotriti otapanje tableta u vodi. Tablete se smiju otopiti samo u vodi. Treba otopiti samo onoliko tableta koliko je potrebno za primjenu doze.

- Tabletama treba staviti cijelu u čašu s 5 - 10 ml vode sobne temperature i nježno promiješati da se otopi. Može biti potrebno do 10 minuta da se tableta otopi i stvori mutnu, blijedoružičastu suspenziju. Dio otopljenih tableta može se nataložiti.
- Nakon što se tableta otopi, suspenziju treba ponovno nježno promiješati i odmah je svu popiti.
- Čašu treba isprati s još 5 - 10 ml vode sobne temperature i odmah popiti sav sadržaj.

Tableta otopljena u vodi stabilna je do 4 sata na sobnoj temperaturi.

Ako se iz bilo kojeg razloga ne primijeni cijela suspenzija, ne smije se otopiti i primijeniti druga tableta, već treba čekati do iduće doze prema rasporedu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Olumiant 1 mg filmom obložene tablete

EU/1/16/1170/017

EU/1/16/1170/018

EU/1/16/1170/019

Olumiant 2 mg filmom obložene tablete

EU/1/16/1170/001
EU/1/16/1170/002
EU/1/16/1170/003
EU/1/16/1170/004
EU/1/16/1170/005
EU/1/16/1170/006
EU/1/16/1170/007
EU/1/16/1170/008

Olumiant 4 mg filmom obložene tablete

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. veljače 2017.

Datum posljednje obnove odobrenja: 12. studenog 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahitjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
 - prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- ### **• Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja baricitiniba u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora s nacionalnim nadležnim tijelom dogovoriti sadržaj i format edukacijskih materijala, uključujući medije komunikacije, modalitete distribucije i sve druge aspekte programa.

Glavni ciljevi programa su ukazati liječnicima koji propisuju lijek na rizike povezane s primjenom ovog lijeka te istaknuti specifične mjere minimizacije rizika koje treba poduzeti prije i tijekom liječenja baricitinibom.

Nositelj odobrenja pobrinut će se da u svakoj državi članici u kojoj će baricitinib biti na tržištu svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati baricitinib dobiju edukacijski materijal za liječnike, koji mora sadržavati:

- Sažetak opisa svojstava lijeka
- Uputu o lijeku koja uključuje karticu s upozorenjima za bolesnika
- Vodič za zdravstvene radnike koji služi kao pomoć pri savjetovanju bolesnika
- Dodatne kartice s upozorenjima za bolesnika

Vodič za zdravstvene radnike sadržavat će sljedeće ključne elemente:

- Indikacije i doziranje kojima se jasno definira tko treba koristiti baricitinib.
- Upozorenje da baricitinib povećava mogući rizik od infekcija. Bolesnike treba uputiti da odmah zatraže liječničku pomoć ako se pojave znakovi ili simptomi koji ukazuju na infekciju. Budući da se u starijih osoba i populaciji sa šećernom bolešću općenito bilježi veća incidencija infekcija, potreban je oprez pri liječenju bolesnika starije dobi i onih sa šećernom bolešću. U bolesnika starijih od 65 godina baricitinib se smije primjenjivati samo ako nisu dostupne druge prikladne terapije.
- Upozorenje da se primjena baricitiniba mora prekinuti u slučaju herpesa zoster ili bilo koje druge infekcije koja ne odgovara na standardno liječenje, sve dok se taj događaj ne povuče. Bolesnici se ne smiju cijepiti živim atenuiranim cjepivima neposredno prije ni tijekom liječenja baricitinibom.
- Preporuku da prije početka liječenja svi bolesnici, a naročito pedijatrijski bolesnici, obave sva potrebna cijepljenja u skladu s važećim lokalnim smjernicama za cijepljenje.
- Napomenu da liječnici koji propisuju lijek moraju provesti probir bolesnika na virusni hepatitis prije nego što započnu liječenje baricitinibom. Treba isključiti i aktivnu tuberkulozu.
- Upozorenje da je primjena baricitiniba povezana s hiperlipidemijom; liječnici koji propisuju lijek moraju pratiti bolesnikove lipidne parametre i liječiti hiperlipidemiju ako se ona utvrdi.
- Upozorenje da baricitinib povećava rizik od venske tromboze i plućne embolije. Baricitinib treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s drugim poznatim faktorima rizika za DVT/PE, osim faktora rizika za kardiovaskularne ili zloćudne bolesti. Bolesnike treba uputiti da odmah potraže liječničku pomoć ako se pojave znakovi ili simptomi DVT/PE.
- Upozorenje da bolesnici s određenim faktorima rizika koji se liječe JAK inhibitorima, uključujući baricitinib, mogu biti izloženi povećanom riziku od MACE događaja. U bolesnika u dobi od 65 ili više godina, bolesnika koji su trenutni ili bivši dugogodišnji pušači i onih s drugim kardiovaskularnim faktorima rizika baricitinib se smije primjenjivati samo ako nisu dostupne druge prikladne terapije.
- Upozorenje da su u bolesnika liječenih JAK inhibitorima, uključujući baricitinib, prijavljeni limfom i druge zloćudne bolesti. U bolesnika starijih od 65 godina, bolesnika koji su trenutni ili bivši dugogodišnji pušači ili onih s drugim faktorima rizika za razvoj zloćudne bolesti (npr. postojeća zloćudna bolest ili zloćudna bolest u anamnezi) baricitinib se smije primjenjivati samo ako nisu dostupne druge prikladne terapije.
- Upozorenje da je baricitinib kontraindiciran u trudnoći jer su neklinički podaci pokazali smanjen rast i malformacije ploda. Liječnici trebaju savjetovati ženama reproduktivne dobi da koriste kontracepciju tijekom liječenja i još tjedan dana po njegovu završetku. Ako se razmatra planirana trudnoća, liječenje baricitinibom mora se prekinuti.
- Informacije o namjeni i uporabi kartice s upozorenjima za bolesnika.

Kartica s upozorenjima za bolesnika sadržavat će sljedeće ključne poruke:

- Upozorenje da liječenje baricitinibom može povećati rizik od infekcija i ponovne aktivacije virusa, što može postati ozbiljno ako se ne liječi.
- Znakove i simptome infekcija, uključujući opće simptome, a osobito znakove i simptome tuberkuloze i herpesa zoster, te upozorenje da bolesnici moraju odmah potražiti liječničku pomoć ako se pojave znakovi ili simptomi koji ukazuju na infekciju.
- Upozorenje da bolesnici moraju odmah potražiti liječničku pomoć ako primijete znakove i simptome infarkta miokarda ili moždanog udara.
- Upozorenje da se baricitinib ne smije uzimati tijekom trudnoće i da žene moraju obavijestiti svog liječnika ako zatrudne (ili žele zatrudnjeti).

- Upozorenje da baricitinib može uzrokovati nastanak krvnog ugruška u nozi, koji može dospjeti u pluća; navodi se opis znakova i simptoma, uz upozorenje bolesnicima da moraju odmah potražiti liječničku pomoć ako se pojave znakovi ili simptomi koji ukazuju na mogući krvni ugrušak.
- Upozorenje da baricitinib može uzrokovati nemelanomski rak kože i da bolesnik treba obavijestiti svog liječnika ako tijekom ili nakon liječenja primijeti nove kožne lezije ili promjenu izgleda postojećih lezija.
- Kontaktne podatke liječnika koji je propisao lijek.
- Napomenu da bolesnik uvijek sa sobom mora nositi karticu s upozorenjima za bolesnika i pokazati je svim drugim zdravstvenim radnicima koji sudjeluju u njegovu liječenju.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA FILMOM OBLOŽENE TABLETE OD 1 MG

1. NAZIV LIJEKA

Olumiant 1 mg filmom obložene tablete
baricitinib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 1 mg baricitiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
28 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Za primjenu kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Uključiti QR kod+ www.olumiant.eu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH
MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1170/017 (14 filmom obloženih tableta)
EU/1/16/1170/018 (28 filmom obloženih tableta)
EU/1/16/1170/019 (28 x 1 filmom obložena tableta)

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Olumiant 1 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

KALENDARSKI BLISTERI ZA FILMOM OBLOŽENE TABLETE OD 1 MG

1. NAZIV LIJEKA

Olumiant 1 mg tablete
baricitinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lilly

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PON
UTO
SRI
ČET
PET
SUB
NED

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

**PERFORIRANI BLISTERI DJELJIVI NA JEDINIČNE DOZE ZA FILMOM OBLOŽENE
TABLETE OD 1 MG**

1. NAZIV LIJEKA

Olumiant 1 mg tablete
baricitinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lilly

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA FILMOM OBLOŽENE TABLETE OD 2 MG

1. NAZIV LIJEKA

Olumiant 2 mg filmom obložene tablete
baricitinib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 2 mg baricitiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
35 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
84 filmom obložene tablete
98 filmom obloženih tableta
28 x 1 filmom obložena tableta
84 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Za primjenu kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Uključiti QR kod+ www.olumiant.eu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Olumiant 2 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

KALENDARSKI BLISTERI ZA FILMOM OBLOŽENE TABLETE OD 2 MG

1. NAZIV LIJEKA

Olumiant 2 mg tablete
baricitinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lilly

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PON
UTO
SRI
ČET
PET
SUB
NED

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

**PERFORIRANI BLISTERI DJELJIVI NA POJEDINAČNE DOZE ZA FILMOM OBLOŽENE
TABLETE OD 2 MG**

1. NAZIV LIJEKA

Olumiant 2 mg tablete
baricitinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lilly

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA FILMOM OBLOŽENE TABLETE OD 4 MG

1. NAZIV LIJEKA

Olumiant 4 mg filmom obložene tablete
baricitinib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 4 mg baricitiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
28 filmom obloženih tableta
35 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
84 filmom obložene tablete
98 filmom obloženih tableta
28 x 1 filmom obložena tableta
84 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Za primjenu kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Uključiti QR kod+ www.olumiant.eu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Olumiant 4 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

KALENDARSKI BLISTERI ZA FILMOM OBLOŽENE TABLETE OD 4 MG

1. NAZIV LIJEKA

Olumiant 4 mg tablete
baricitinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lilly

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PON
UTO
SRI
ČET
PET
SUB
NED

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

**PERFORIRANI BLISTERI DJELJIVI NA JEDINIČNE DOZE ZA FILMOM OBLOŽENE
TABLETE OD 4 MG**

1. NAZIV LIJEKA

Olumiant 4 mg tablete
baricitinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lilly

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Olumiant 1 mg filmom obložene tablete
Olumiant 2 mg filmom obložene tablete
Olumiant 4 mg filmom obložene tablete
baricitinib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Olumiant i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Olumiant
3. Kako uzimati Olumiant
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Olumiant
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Olumiant i za što se koristi

Olumiant sadrži djelatnu tvar baricitinib. Pripada skupini lijekova koji se zovu inhibitori Janus kinaza, a pomažu ublažiti upalu.

Reumatoidni artritis

Olumiant se koristi za liječenje odraslih osoba s umjerenim do teškim reumatoidnim artritismom – upalnom bolešću zglobova – ako prethodna terapija nije djelovala dovoljno dobro ili ako je bolesnik nije podnosio. Olumiant se može uzimati sam ili zajedno s nekim drugim lijekovima, kao što je metotreksat.

Olumiant djeluje tako da smanjuje aktivnost enzima u tijelu koji se zovu „Janus kinaze“ i koji sudjeluju u upalnom procesu. Smanjenjem aktivnosti tih enzima Olumiant pomaže ublažiti bol, ukočenost i oticanje zglobova i umor te pomaže usporiti oštećenje kostiju i hrskavice u zglobovima. Ti učinci mogu Vam pomoći da obavljate uobičajene svakodnevne aktivnosti i tako poboljšati kvalitetu života vezanu uz zdravlje u bolesnika s reumatoidnim artritismom.

Atopijski dermatitis

Olumiant se koristi za liječenje djece od navršene 2 godine, adolescenata i odraslih osoba s umjerenim do teškim atopijskim dermatitisom, koji je poznat i pod nazivom atopijski ekcem. Olumiant se može uzimati u kombinaciji s lijekovima za ekcem koji se nanose na kožu ili se može uzimati sam.

Olumiant djeluje tako da smanjuje aktivnost enzima u tijelu koji se zovu „Janus kinaze“ i koji sudjeluju u upalnom procesu. Smanjenjem aktivnosti tih enzima Olumiant pomaže poboljšati stanje kože i ublažiti svrbež. Osim toga, Olumiant pomaže smanjiti ometanje spavanja (zbog svrbeža) i poboljšati sveukupnu kvalitetu života. Pokazalo se da Olumiant također ublažava simptome kožne boli, tjeskobe i depresije povezane s atopijskim dermatitisom.

Alopecija areata (*alopecia areata*)

Olumiant se koristi za liječenje odraslih osoba s teškom alopecijom areatom, autoimunom bolešću koju karakterizira upalno, neožiljkasto ispadanje vlasi na vlasištu, licu, a ponekad i drugim područjima tijela, koje se može ponavljati i napredovati.

Olumiant djeluje tako da smanjuje aktivnost enzima u tijelu koji se zovu „Janus kinaze“ i koji sudjeluju u upalnom procesu. Smanjenjem aktivnosti tih enzima Olumiant pridonosi ponovnom rastu vlasi na vlasištu, licu i drugim područjima tijela zahvaćenima bolešću.

Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis, artritis povezan s entezitisom i juvenilni psorijatični artritis

Olumiant se koristi za liječenje aktivnog poliartikularnog juvenilnog idiopatskog artritisa, upalne bolesti zglobova, u djece u dobi od 2 i više godina.

Olumiant se koristi i za liječenje aktivnog artritisa povezanog s entezitisom, upalne bolesti zglobova i mjesta na kojima se tetive spajaju s kostima, u djece u dobi od 2 i više godina.

Olumiant se koristi i za liječenje aktivnog juvenilnog psorijatičnog artritisa, upalne bolesti zglobova koja je često praćena psorijazom, u djece u dobi od 2 i više godina.

Olumiant se može uzimati sam ili s metotreksatom.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Olumiant

Nemojte uzimati Olumiant

- ako ste alergični na baricitinib ili neki drugi sastojak ovoga lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije i tijekom liječenja lijekom Olumiant:

- ako imate više od 65 godina. Bolesnici u dobi od 65 ili više godina mogu biti izloženi povećanom riziku od infekcija, srčanih tegoba, uključujući srčani udar, te nekih vrsta raka. Liječnik će Vam reći je li Olumiant prikladan lijek za Vas.
- ako imate infekciju ili ako često imate infekcije. Recite svom liječniku ako se pojave simptomi poput vrućice, rana, pojačanog umora ili problema sa zubima, jer to mogu biti znakovi infekcije. Olumiant može smanjiti sposobnost tijela da se bori protiv infekcija i tako pogoršati postojeću infekciju ili povećati vjerojatnost razvoja nove infekcije. Ako imate šećernu bolest ili više od 65 godina, možete biti podložniji razvoju infekcija.
- ako imate ili ste nekada imali tuberkulozu. Možda ćete prije liječenja lijekom Olumiant morati napraviti pretrage kako bi se utvrdilo imate li tuberkulozu. Obavijestite svog liječnika ako tijekom liječenja lijekom Olumiant primijetite dugotrajan kašalj, vrućicu, noćno znojenje i gubitak tjelesne težine, jer to mogu biti znakovi tuberkuloze.
- ako ste nekada imali herpesnu infekciju (herpes zoster), jer Olumiant može uzrokovati njegov povratak. Obavijestite svog liječnika ako tijekom liječenja lijekom Olumiant primijetite bolan kožni osip praćen mjehurićima, jer to može biti znak herpes zoster.
- ako imate ili ste nekada imali hepatitis B ili C.
- ako trebate primiti cjepivo. Ne smijete primiti određena (živa) cjepiva dok uzimate Olumiant.
- ako bolujete ili ste nekada bolovali od raka te ako pušite ili ste nekada pušili. U tom će slučaju liječnik razgovarati s Vama o tome je li Olumiant prikladan lijek za Vas.
- ako imate narušenu jetrenu funkciju.
- ako imate ili ste nekada imali srčanih tegoba. U tom će slučaju liječnik razgovarati s Vama o tome je li Olumiant prikladan lijek za Vas.
- ako ste nekada imali krvne ugruške u venama nogu (duboku vensku trombozu) ili pluća (plućnu emboliju) ili ako imate povećan rizik od razvoja tih stanja (na primjer: ako ste nedavno podvrgnuti

velikom kirurškom zahvatu, ako uzimate hormonske kontraceptive/ hormonsku nadomjesnu terapiju ili ako je Vama ili Vašim bliskim srođnicima dijagnosticiran poremećaj zgrušavanja krvi). Liječnik će razgovarati s Vama o tome je li Olumiant prikladan lijek za Vas. Obavijestite svog liječnika ako primijetite iznenadan nedostatak zraka ili otežano disanje, bol u prsnoj koži ili bol u gornjem dijelu leđa, oticanje noge ili ruke, bol ili osjetljivost u nozi te crvenilo ili promjenu boje kože na nozi ili ruci, jer to mogu biti znakovi pojave krvnih ugrušaka u venama.

- ako imate divertikulitis (vrstu upale debelog crijeva) ili čir želuca ili crijeva (pogledajte dio 4.)
- U bolesnika liječenih lijekom Olumiant opažen je nemelanomski rak kože. Liječnik će Vam možda preporučiti redovite kožne preglede tijekom liječenja lijekom Olumiant. Obavijestite svog liječnika ako tijekom ili nakon liječenja primijetite nove kožne lezije ili promjenu izgleda postojećih lezija.

Ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava, morate se odmah obratiti liječniku:

- piskanje pri disanju
- jaku omaglicu ili ošamućenost
- oticanje usana, jezika ili grla
- koprivnjaču (svrbež ili kožni osip)
- jaku bol u trbuhu, posebno popraćenu vrućicom, mučninom i povraćanjem
- jaku bol ili stezanje u prsnoj koži (koji se mogu proširiti na ruke, čeljust, vrat, leđa)
- nedostatak zraka
- hladan znoj
- slabost u jednoj ruci i/ili nozi
- nerazgovijetan govor

Prije nego što započnete liječenje lijekom Olumiant ili za vrijeme njegova trajanja, možda ćete morati obavljati krvne pretrage kako bi se utvrdilo imate li nizak broj crvenih krvnih stanica (anemiju), nizak broj bijelih krvnih stanica (neutropeniju ili limfopeniju), visoku razinu masnoća (kolesterola) u krvi ili visoke razine jetrenih enzima. Na taj se način želi provjeriti da Olumiant ne uzrokuje nikakve probleme.

Djeca i adolescenti

Ako je moguće, djeca i adolescenti trebaju primiti sva potrebna cjepiva prije primjene lijeka Olumiant.

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 2 godine.

Nemojte davati ovaj lijek djeci i adolescentima s alopecijom areatom mlađima od 18 godina jer nema podataka o primjeni kod te bolesti.

Drugi lijekovi i Olumiant

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Osobito je važno da prije uzimanja lijeka Olumiant obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koje druge lijekove, primjerice:

- probenecid (za giht), jer on može povisiti razine lijeka Olumiant u krvi. Ako uzimate probenecid, preporučena doza lijeka Olumiant za odrasle je 2 mg jedanput na dan, dok za djecu i adolescente dozu treba prepoloviti.
- antireumatik koji se primjenjuje injekcijom
- injekcijske lijekove koji potiskuju aktivnost imunskog sustava, uključujući takozvane ciljane biološke terapije (protutijela)
- lijekove koji se koriste za kontroliranje odgovora imunskog sustava tijela, kao što su azatioprin, takrolimus ili ciklosporin
- druge lijekove koji pripadaju skupini inhibitora Janus kinaze
- lijekove koji mogu povećati rizik od divertikulitisa kao što su nesteroidni protuupalni lijekovi (koji se obično primjenjuju za liječenje bolnih i/ili upalnih stanja mišića ili zglobova) i/ili opiodi (koji se primjenjuju za liječenje jake boli) i/ili kortikosteroidi (obično se primjenjuju za liječenje upalnih stanja) (pogledajte dio 4.).

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Morate koristiti učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja lijekom Olumiant i još najmanje tjedan dana po njegovu završetku kako biste izbjegli trudnoću. Ako zatrudnite, morate o tome obavijestiti svog liječnika jer se Olumiant ne smije uzimati tijekom trudnoće.

Ne smijete uzimati Olumiant dok dojite jer nije poznato prolazi li ovaj lijek u majčino mlijeko. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti hoćete li dojit i uzimati Olumiant. Ne smijete činiti oboje.

Upravljanje vozilima i strojevima

Olumiant ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Olumiant sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Olumiant

Liječenje mora započeti liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju Vaše bolesti. Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Reumatoidni artritis, atopijski dermatitis i alopecija areata u odraslih

Preporučena doza je 4 mg jedanput na dan. Liječnik će Vam možda propisati nižu dozu od 2 mg jedanput na dan, osobito ako imate više od 65 godina ili ako imate povećan rizik od infekcija, krvnih ugrušaka, velikih kardiovaskularnih događaja ili raka.

Ako lijek bude dobro djelovao, liječnik može odlučiti smanjiti dozu.

Ako imate smanjenu bubrežnu funkciju, preporučena doza lijeka Olumiant je 2 mg jedanput na dan.

Primjena u djece i adolescenata

Preporučena doza za bolesnike tjelesne težine ≥ 30 kg iznosi 4 mg jedanput na dan. Za bolesnike tjelesne težine od 10 kg do < 30 kg preporučuje se doza od 2 mg jedanput na dan.

Ako imate smanjenu bubrežnu funkciju, preporučenu dozu lijeka Olumiant treba prepoloviti.

Za pedijatrijske bolesnike koji ne mogu progutati cijele tablete one se mogu otopiti u vodi:

- Stavite cijelu tabletu u čašu s 5 - 10 ml vode sobne temperature i nježno promiješajte da se otopi. Može biti potrebno do 10 minuta da se tableta otopi i stvori mutnu, blijedoružičastu suspenziju. Dio otopljenih tableta može se nataložiti.
- Nakon što se tableta otopi, ponovno nježno promiješajte mješavinu i odmah je popijte.
- Ulijte još 5 - 10 ml vode sobne temperature u čašu, zavrtite je da biste isprali stijenke i odmah popijte mješavinu kako biste osigurali primjenu cijele doze.

Tableta se smije otopiti samo u vodi.

Nakon otapanja u vodi tableta se može primijeniti unutar 4 sata ako se čuva na sobnoj temperaturi.

Ako se tableta otopi u vodi, a uzme se samo dio otopljenih doza, treba pričekati do sutradan za primjenu sljedeće doze prema rasporedu.

Način primjene

Olumiant se primjenjuje kroz usta. Tablet u progutajte cijelu, s vodom.

Tablete možete uzimati s hranom ili bez nje. Da biste se lakše sjetili uzeti lijek Olumiant, pokušajte ga uzimati svaki dan u isto vrijeme.

Ako uzmete više lijeka Olumiant nego što ste trebali

Ako ste uzeli više lijeka Olumiant nego što ste trebali, javite se svom liječniku. Mogu se pojaviti neke od nuspojava opisanih u dijelu 4.

Ako ste zaboravili uzeti Olumiant

- Ako propustite uzeti dozu, uzmite je čim se sjetite.
- Ako se ne sjetite zaboravljene doze cijeli dan, preskočite propuštenu dozu i sutradan uzmite samo jednu dozu u uobičajeno vrijeme.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Ako prestanete uzimati Olumiant

Nemojte prestati uzimati Olumiant, osim ako Vam to ne kaže liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Infekcije poput herpes zostera i upale pluća, koje se mogu javiti u do 1 na 10 osoba.

Obavijestite svog liječnika ili odmah potražite liječničku pomoć ako se pojave sljedeći simptomi, koji mogu biti znakovi:

- herpes zoster: bolan kožni osip praćen mjehurićima i vrućicom (kod atopijskog dermatitisa to je vrlo rijetka, a kod alopecije areate manje česta nuspojava)
- upale pluća: ustrajan kašalj, vrućica, nedostatak zraka i umor (kod atopijskog dermatitisa i alopecije areate to je manje česta nuspojava)

Ozbiljna upala pluća i ozbiljan herpes zoster su manje česte nuspojave.

Ostale nuspojave

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- infekcije grla i nosa
- visoke razine masnoća (kolesterola) u krvi, vidljive u nalazima krvnih pretraga

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- herpes simpleks
- infekcija koja uzrokuje želučane tegobe ili proljev (gastroenteritis)
- infekcija mokraćnih putova
- visok broj trombocita (stanica koje sudjeluju u zgrušavanju krvi), vidljiv u nalazima krvnih pretraga (kod atopijskog dermatitisa i alopecije areate to je manje česta nuspojava)
- glavobolja
- mučnina (kod atopijskog dermatitisa to je manje česta nuspojava)
- bol u trbuhu (kod alopecije areate to je manje česta nuspojava)
- visoke razine jetrenih enzima, vidljive u nalazima krvnih pretraga (kod atopijskog dermatitisa to je manje česta nuspojava)
- osip
- akne (kod reumatoidnog artritisa to je manje česta nuspojava)
- porast razine enzima koji se zove kreatin fosfokinaza, vidljiv u nalazima krvnih pretraga (kod reumatoidnog artritisa to je manje česta nuspojava)

- upala (oticanje) folikula dlake, osobito na području vlasišta na kojem kosa ponovno raste (opaženo kod alopecije areate)

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- nizak broj bijelih krvnih stanica (neutrofila), vidljiv u nalazima krvnih pretraga
- visoke razine masnoća (triglicerida) u krvi, vidljive u nalazima krvnih pretraga
- visoke razine jetrenih enzima, vidljive u nalazima krvnih pretraga (kod alopecije areate to je česta nuspojava)
- porast tjelesne težine
- oticanje lica
- urtikarija
- krvni ugrušci u krvnim žilama pluća
- krvni ugrušci u venama nogu ili zdjelice, što se naziva dubokom venskom trombozom (DVT)
- divertikulitis (bolna upala malih džepova na ovojnici crijeva)

Djeca i adolescenti

- **Poliartikularni juvenilni idiopatski artritis, artritis povezan s entezitisom i juvenilni psorijatični artritis:** U jednom ispitivanju provedenom u djece u dobi od 2 i više godina s poliartikularnim juvenilnim idiopatskim artritisom, artritisom povezanim s entezitisom i juvenilnim psorijatičnim artritisom glavobolja je bila vrlo česta, dok su nizak broj bijelih krvnih stanica i krvni ugrušci u plućima zabilježeni često (svaka se od tih nuspojava javila u 1 od 82 djeteta).
- **Atopijski dermatitis u djece:** U jednom ispitivanju provedenom u djece u dobi od 2 i više godina s atopijskim dermatitisom zabilježene nuspojave odgovarale su onima opaženima u odraslih bolesnika, uz izuzetak niskog broja bijelih krvnih stanica (neutrofila), koji se javljao češće nego u odraslih.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Olumiant

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake 'Rok valjanosti' ili 'EXP'. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Olumiant sadrži

- Djelatna tvar je baricitinib. Jedna tableta sadrži 1, 2 ili 4 miligrama baricitiniba.
- Drugi sastojci su: mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij (pogledajte odlomak „Olumiant sadrži natrij“ u dijelu 2.), magnezijev stearat, manitol, crveni željezov oksid (E172), lecitin (soja) (E322), makrogol, poli(vinilni alkohol), talk i titanijev dioksid (E171).

Kako Olumiant izgleda i sadržaj pakiranja

Olumiant 1 mg filmom obložene tablete su blijedoružičaste okrugle tablete, promjera 6,75 mm, s oznakom „Lilly“ s jedne strane i „1“ s druge strane.

Olumiant 2 mg filmom obložene tablete su svjetloružičaste ovalne tablete, dimenzija 9 x 7,5 mm, s oznakom „Lilly” s jedne strane i „2“ s druge strane.

Olumiant 4 mg filmom obložene tablete su ružičaste okrugle tablete, promjera 8,5 mm, s oznakom „Lilly” s jedne strane i „4“ s druge strane.

Tablete su zaobljene i imaju udubljenja kako biste ih mogli lakše uhvatiti.

Olumiant 1 mg tablete dostupne su u pakiranjima od 14 i 28 tableta u kalendarskim blisterima i pakiranju od 28 x 1 tablete u perforiranim blisterima djeljivima na pojedinačne doze. Olumiant 2 mg i 4 mg tablete dostupne su u pakiranjima od 14, 28, 35, 56, 84 i 98 tableta u kalendarskim blisterima i pakiranjima od 28 x 1 i 84 x 1 tablete u perforiranim blisterima djeljivima na pojedinačne doze. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

Uključiti QR kod + www.olumiant.eu

Molimo, odvojite ovaj dio upute o lijeku i nosite ga sa sobom.

Informacije o lijeku OLUMIANT (baricitinib) za bolesnike

Ovaj dokument sadrži važne informacije s kojima morate biti upoznati prije i tijekom liječenja lijekom Olumiant.

Molimo, nosite ovu karticu sa sobom i pokažite je svim zdravstvenim radnicima koji sudjeluju u vašem liječenju.

Vaše ime:

Ime liječnika (koji je propisao Olumiant):

Broj telefona liječnika:

Trudnoća:

- Nemojte uzimati Olumiant ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni.
- Koristite učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Olumiant (i još tjedan dana nakon njegova završetka)
- Odmah obavijestite svog liječnika ako zatrudnite (ili želite zatrudnjeti)

Infekcije:

Olumiant može pogoršati postojeću infekciju ili povećati vjerojatnost razvoja nove infekcije ili povećati vjerojatnost reaktivacije virusa. Ako imate šećernu bolest ili ste stariji od 65 godina, možete biti podložniji razvoju infekcija. Infekcija može postati ozbiljna ako se ne liječi. Odmah se obratite svom liječniku ako primijetite simptome infekcije, kao što su:

- vrućica, rane, pojačan umor ili problemi sa zubima
- kašalj koji ne prolazi, noćno znojenje i gubitak tjelesne težine. To bi mogli biti simptomi tuberkuloze (zarazne bolesti pluća)
- bolan kožni osip praćen mjehurićima. To bi mogao biti znak infekcije koja se zove herpes zoster

Nemelanomski rak kože:

U bolesnika liječenih lijekom Olumiant opažen je nemelanomski rak kože. Obavijestite svog liječnika ako tijekom ili nakon liječenja primijetite nove kožne lezije ili promjenu izgleda postojećih lezija.

Krvni ugrušci:

Olumiant može uzrokovati stanje kod kojega dolazi do nastanka krvnih ugrušaka u nozi, koji zatim mogu dospjeti u pluća. Odmah se obratite svom liječniku ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

- oticanje ili bol u jednoj nozi ili ruci
- toplina ili crvenilo na jednoj nozi ili ruci
- neočekivan nedostatak zraka
- ubrzano disanje
- bol u prsnom košu

Srčani ili moždani udar:

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo što od sljedećega:

- jaku bol ili stezanje u prsnom košu (koji se mogu proširiti na ruke, čeljust, vrat, leđa)
- nedostatak zraka

- | | |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <ul style="list-style-type: none">• hladan znoj• slabost u jednoj ruci i/ili nozi• nerazgovijetan govor |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|