

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Olumiant 2 mg filmom obložene tablete

Olumiant 4 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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 2 mg filmom obložene tablete

Svjetloružičaste, ovalne tablete dimenzija 9,0 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

Olumiant 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 ili koji ne podnose takve lijekove. Olumiant 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

Olumiant je indiciran za liječenje umjerenog do teškog atopijskog dermatitisa u odraslih bolesnika koji su kandidati za sistemsku terapiju.

4.2 Doziranje i način primjene

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

Doziranje

Reumatoidni artritis

Preporučena doza lijeka Olumiant je 4 mg jedanput na dan. Doza od 2 mg jedanput na dan prikladna je za bolesnike poput onih u dobi od ≥ 75 godina, a može biti prikladna i za bolesnike koji u anamnezi imaju kronične ili rekurentne infekcije. Doza od 2 mg jedanput na dan može se 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

Preporučena doza lijeka Olumiant je 4 mg jedanput na dan. Doza od 2 mg jedanput na dan prikladna je za bolesnike poput onih u dobi od ≥ 75 godina, a može biti prikladna i za bolesnike koji u anamnezi imaju kronične ili rekurentne infekcije. Doza od 2 mg jedanput na dan može se 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).

Olumiant se može koristiti u kombinaciji s topikalnim kortikosteroidima ili bez njih. Primjena u kombinaciji s topikalnim kortikosteroidima može pospješiti djelotvornost lijeka Olumiant (vidjeti dio 5.1). Mogu se koristiti i topikalni inhibitori kalcineurina, no njihovu primjenu treba rezervirati samo za 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.

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).

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika kojima je klirens kreatinina između 30 i 60 ml/min, preporučena doza iznosi 2 mg jedanput na dan. Primjena lijeka Olumiant 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 lijeka Olumiant ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Istodobna primjena s inhibitorima OAT3

U bolesnika koji uzimaju inhibitore organskog anionskog prijenosnika 3 (engl. *organic anion transporter 3*, OAT3) snažnog inhibicijskog potencijala, kao što je probenecid, preporučena doza je 2 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.5).

Starije osobe

Budući da je kliničko iskustvo s primjenom u bolesnika u dobi od ≥ 75 godina vrlo ograničeno, za te je bolesnike prikladna početna doza od 2 mg.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Olumiant u djece i adolescenata u dobi od 0 do 18 godina još nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

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

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

Infekcije

Baricitinib je, u usporedbi s placebom, povezan s povišenom stopom infekcija kao što su infekcije gornjih dišnih putova (vidjeti dio 4.8). U prethodno neliječenih bolesnika 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 lijekom Olumiant prije početka njegove primjene (vidjeti dio 4.2). Ako se razvije infekcija, bolesnika treba pažljivo nadzirati, a liječenje lijekom Olumiant privremeno prekinuti ako bolesnik ne odgovara na standardnu terapiju. Liječenje lijekom Olumiant ne smije se nastaviti dok se infekcija ne povuče.

Tuberkuloza

Prije početka liječenja lijekom Olumiant u bolesnika treba provesti probir na tuberkulozu (TBC). Olumiant 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 lijekom Olumiant.

Odstupanja hematoloških vrijednosti

Apsolutan broj neutrofila (ABN) $< 1 \times 10^9$ stanica/l i apsolutan broj limfocita (ABL) $< 0,5 \times 10^9$ stanica/l prijavljeni su u manje od 1% bolesnika u kliničkim ispitivanjima. U kliničkim ispitivanjima kod reumatoidnog artritisa razina hemoglobina < 8 g/dl prijavljena je u manje od 1% bolesnika.

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 artritisom. 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 konvencionalnim antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD). Ako se u bolesnika razvije herpes zoster, liječenje lijekom Olumiant mora se privremeno prekinuti dok se epizoda ne povuče.

Prije početka liječenja lijekom Olumiant potrebno je provesti probir na virusni hepatitis u skladu s kliničkim smjernicama. 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 RNK 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 DNK virusa hepatitisa B (HBV). Ako se utvrdi prisutnost HBV DNK, 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 lijekom Olumiant. Preporučuje se da prije početka liječenja lijekom Olumiant svi bolesnici obave sva potrebna cijepljenja u skladu s važećim smjernicama za cijepljenje.

Lipidi

U usporedbi s placebom, u bolesnika liječenih baricitinibom prijavljena su o dozi ovisna povišenja vrijednosti lipidnih parametara (vidjeti dio 4.8). Primjena terapije statinima dovela je do spuštanja povišene vrijednosti LDL-kolesterola na razinu na kojoj je bila prije liječenja. Lipidne parametre treba odrediti približno 12 tjedana nakon početka liječenja lijekom Olumiant, nakon čega bolesnike treba liječiti u skladu s međunarodnim kliničkim smjernicama za hiperlipidemiju. Učinak tih povišenja vrijednosti lipidnih parametara na pobol i smrtnost od kardiovaskularnih bolesti još nije utvrđen.

Porast vrijednosti jetrenih transaminaza

Povišenja vrijednosti alanin transaminaze (ALT) i aspartat transaminaze (AST) na ≥ 5 odnosno ≥ 10 x iznad gornje granice normale (GGN) prijavljena su u manje od 1% bolesnika u kliničkim ispitivanjima. U prethodno neliječenih bolesnika 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 lijek izazvano oštećenje jetre, primjenu lijeka Olumiant treba privremeno prekinuti dok se ta dijagnoza ne isključi.

Zloćudna bolest

Rizik od zloćudnih bolesti, uključujući limfom, povećan je u bolesnika s reumatoidnim artritisom. Imunomodulacijski lijekovi mogu povećati rizik od zloćudnih bolesti, uključujući limfom. Nema dovoljno kliničkih podataka da bi se ocijenila potencijalna incidencija zloćudnih bolesti nakon izlaganja baricitinibu. U tijeku su ocjene dugoročne sigurnosti.

Venska tromboembolija

U bolesnika liječenih baricitinibom prijavljeni su slučajevi duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE). Olumiant treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s faktorima rizika za DVT/PE, kao što su starija dob, pretilost, DVT/PE u povijesti bolesti, te u bolesnika u kirurškoj obradi i imobilizaciji. Ako se pojave klinički znakovi DVT-a/PE-a, potrebno je obustaviti liječenje lijekom Olumiant i odmah ocijeniti stanje bolesnika te potom uvesti odgovarajuće liječenje.

Laboratorijsko praćenje

Tablica 1. Laboratorijska mjera 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 su podaci o primjeni baricitiniba zajedno sa snažnim imunosupresivima (npr. azatioprinom, takrolimusom, ciklosporinom) ograničeni pa je kod primjene tih kombinacija potreban oprez (vidjeti dio 4.5).

Kod atopijskog dermatitisa 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 na lijek povezani s primjenom baricitiniba. U slučaju pojave bilo koje ozbiljne alergijske ili anafilaktičke reakcije potrebno je odmah obustaviti liječenje baricitinibom.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) 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 ispitivala. Primjena baricitiniba sa snažnim imunosupresivima kao što su azatioprin, takrolimus ili ciklosporin bila je ograničena u kliničkim ispitivanjima baricitiniba kod reumatoidnog artritisa i ne može se isključiti rizik od aditivne imunosupresije. Kod atopijskog dermatitisa nije se ispitivala 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 se za bolesnike koji uzimaju inhibitore OAT3 snažnog inhibicijskog potencijala, kao što je probenecid, preporučuje doza od 2 mg jedanput na dan (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*.

Olumiant 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 Olumiant, 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 Olumiant 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 lijekom Olumiant.

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

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima kod reumatoidnog artritisa, najčešće prijavljene nuspojave lijeka koje su se tijekom razdoblja do 16 tjedana javile u $\geq 2\%$ bolesnika liječenih lijekom Olumiant u monoterapiji ili u kombinaciji s konvencionalnim sintetskim DMARD-ovima bile su povišene vrijednosti LDL-kolesterola (33,6%), infekcije gornjih dišnih putova (14,7%) i glavobolja (3,8%). Infekcije prijavljene kod liječenja lijekom Olumiant uključivale su herpes zoster (1,4%).

U placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima kod atopijskog dermatitisa, najčešće prijavljene nuspojave lijeka koje su se tijekom razdoblja do 16 tjedana javile u $\geq 2\%$ bolesnika liječenih lijekom Olumiant u monoterapiji ili u kombinaciji s topikalnim kortikosteroidima bile su slične onima opaženima kod reumatoidnog artritisa, uz izuzetak povišenih vrijednosti LDL-kolesterola (13,2%) i herpesa simpleksa (6,1%). Među bolesnicima liječenima baricitinibom u kliničkim ispitivanjima kod atopijskog dermatitisa učestalost herpesa zostera bila je vrlo rijetka.

Tablični prikaz nuspojava

Reumatoidni artritis

U kliničkim ispitivanjima primjene kod reumatoidnog artritisa, lijekom Olumiant bilo je liječeno ukupno 3770 bolesnika, što predstavlja 10 127 bolesnik-godina izloženosti. Među njima je 2960 bolesnika s reumatoidnim artritisom bilo izloženo lijeku Olumiant tijekom najmanje godinu dana.

Objedinjeni su podaci iz sedam placebo kontroliranih ispitivanja (1142 bolesnika liječena dozom od 4 mg jedanput na dan i 1215 bolesnika koji su primali placebo) radi ocjenjivanja sigurnosti lijeka Olumiant u usporedbi s placebo tijekom razdoblja do 16 tjedana nakon početka liječenja.

Atopijski dermatitis

U kliničkim ispitivanjima primjene kod atopijskog dermatitisa lijekom Olumiant bio je liječen ukupno 2531 bolesnik, što predstavlja ukupno 2247 bolesnik-godina izloženosti. Među njima je 1106 bolesnika s atopijskim dermatitisom bilo izloženo lijeku Olumiant tijekom najmanje godinu dana.

Objedinjeni su podaci iz pet placebo kontroliranih ispitivanja (489 bolesnika liječenih dozom od 4 mg jedanput na dan i 743 bolesnika koja su primala placebo) radi ocjenjivanja sigurnosti lijeka Olumiant u usporedbi s placebo tijekom razdoblja do 16 tjedana nakon početka liječenja.

Tablica 2. Nuspojave

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 $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$). Učestalosti navedene u Tablici 2 temelje se na objedinjenim podacima prikupljenima i kod reumatoidnog artritisa i kod atopijskog dermatitisa, osim ako nije drugačije navedeno; ako su između tih dviju indikacija primijećene znatne razlike u učestalosti određene nuspojave, to je navedeno u bilješkama ispod tablice.

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	
Poremećaji krvi i limfnog sustava		trombocitoza > 600 x 10 ⁹ stanica/l ^{a,d}	neutropenija < 1 x 10 ⁹ stanica/l ^a
Poremećaji metabolizma i prehrane	hiperkolesterolemija ^a		hipertrigliceridemija ^a
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja	
Poremećaji probavnog sustava		mučnina ^d bol u abdomenu	
Poremećaji jetre i žuči		povišene vrijednosti ALT ≥ 3 x GGN ^{a,d}	povišene vrijednosti AST-a ≥ 3 x GGN ^a
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip akne ^c	

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Poremećaji imunološkog sustava			oticanje lica urtikarija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			plućna embolija
Krvožilni poremećaji			duboka venska tromboza
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 temelji se na kliničkim ispitivanjima kod reumatoidnog artritisa.

^c Učestalost za akne i povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze > 5 x GGN temelji se na objedinjenim podacima iz kliničkih ispitivanja primjene kod reumatoidnog artritisa i atopijskog dermatitisa. Među bolesnicima liječenima baricitinibom u kliničkim ispitivanjima kod reumatoidnog artritisa učestalost tih nuspojava bila je manje česta.

^d Učestalost za pneumoniju, trombocitozu > 600 x 10⁹ stanica/l, mučninu i ALT ≥ 3 x GGN temelji se na objedinjenim podacima iz kliničkih ispitivanja primjene kod reumatoidnog artritisa i atopijskog dermatitisa. Među bolesnicima liječenima baricitinibom u kliničkim ispitivanjima kod atopijskog dermatitisa učestalost tih nuspojava bila je manje česta.

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 lijekom Olumiant (9,3%) nego uz metotreksat primijenjen samostalno (6,2%) ili Olumiant primijenjen samostalno (4,4%). Mučnina se najčešće javljala tijekom prva 2 tjedna liječenja. U kliničkim ispitivanjima kod atopijskog dermatitisa učestalost mučnine uz Olumiant tijekom razdoblja do 16 tjedana iznosila je 0,8%.

U kontroliranim ispitivanjima primjene kod reumatoidnog artritisa, bol u abdomenu se tijekom razdoblja do 16 tjedana javila u 2,1% bolesnika liječenih lijekom Olumiant u dozi od 4 mg i 1,4% onih koji su primali placebo. Učestalost boli u abdomenu bila je slična i u kliničkim ispitivanjima primjene kod atopijskog dermatitisa. Slučajevi su obično bili blagi i prolazni, nisu bili povezani s infektivnim ili upalnim poremećajima probavnog sustava te nisu doveli do privremenog prekida primjene lijeka.

Infekcije

Reumatoidni artritis

U kontroliranim je ispitivanjima incidencija svih infekcija (stopa bolesnika s ≥ 1 događajem na 100 bolesnik-godina izloženosti) tijekom razdoblja do 16 tjedana iznosila 101 uz Olumiant u odnosu na 83 u skupini koja je primala placebo. Većina infekcija bila je blage do umjerene težine. U ispitivanjima koja su uključivala obje doze, infekcije su tijekom razdoblja do 16 tjedana prijavljene u 31,9% bolesnika koji su primali dozu od 4 mg, 28,8% onih liječenih dozom od 2 mg te 24,1% bolesnika koji su primali placebo. Prijavljene stope nuspojava povezanih s infekcijama su za Olumiant, u usporedbi s placebo, iznosile: infekcije gornjih dišnih putova (14,7% naspram 11,7%), infekcije mokraćnih putova (3,4% naspram 2,7%), gastroenteritis (1,6% naspram 0,8%), herpes simpleks (1,8% naspram 0,7%) i herpes zoster (1,4% naspram 0,4%). U prethodno neliječenih bolesnika, učestalost infekcija gornjih dišnih putova tijekom razdoblja do 52 tjedna bila je veća uz kombinirano liječenje metotreksatom i lijekom Olumiant (26,0%) nego uz metotreksat primijenjen

samostalno (22,9%) ili Olumiant primijenjen samostalno (22,0%). Stopa ozbiljnih infekcija uz Olumiant (1,1%) bila je slična onoj uz placebo (1,2%). Najčešće ozbiljne infekcije uz Olumiant bile su herpes zoster i celulitis. Stopa ozbiljnih infekcija ostala je stabilna tijekom dugotrajnog izlaganja. Ukupna incidencija ozbiljnih infekcija u programu kliničkih ispitivanja iznosila je 3,2 na 100 bolesnik-godina.

Atopijski dermatitis

U kontroliranim je ispitivanjima stopa incidencije svih infekcija (stopa bolesnika s ≥ 1 događajem na 100 bolesnik-godina izloženosti) tijekom razdoblja do 16 tjedana iznosila 155 uz Olumiant u dozi od 4 mg u odnosu na 118 u skupini koja je primala placebo. Većina infekcija bila je blage do umjerene težine. Infekcije su tijekom razdoblja do 16 tjedana prijavljene u 31,5% bolesnika koji su primali dozu od 4 mg, 29,8% onih liječenih dozom od 2 mg te 24,2% bolesnika koji su primali placebo. Postotak bolesnika u kojih su prijavljene nuspojave povezane s infekcijama uz Olumiant u dozi od 4 mg u odnosu na placebo bio je sljedeći: infekcije gornjih dišnih putova (17,5% naspram 14,1%), infekcije mokraćnih putova (2,0% naspram 0,8%), gastroenteritis (1,2% naspram 0,5%), herpes simpleks (6,1% naspram 2,7%), herpes zoster (0% naspram 0,3%) i pneumonija (0% naspram 0,1%). U kliničkim ispitivanjima kod atopijskog dermatitisa učestalost infekcija u načelu je bila slična onoj opaženoj u bolesnika s reumatoidnim artritisom, uz izuzetak pneumonije, koja je bila manje česta i herpes zoster, koji je bio vrlo rijedak. Uz Olumiant u dozi od 4 mg zabilježeno je manje kožnih infekcija koje su zahtijevale liječenje antibioticima (3,4%) nego uz placebo (4,4%). Ozbiljne infekcije opažene su kod istog postotka bolesnika liječenih lijekom Olumiant u dozi od 4 mg i onih koji su primali placebo (0,6%). Ukupna incidencija ozbiljnih infekcija uz baricitinib u programu kliničkih ispitivanja kod atopijskog dermatitisa iznosila je 2,1 na 100 bolesnik-godina.

Porast vrijednosti jetrenih transaminaza

U kontroliranim je ispitivanjima kod reumatoidnog artritisa tijekom razdoblja do 16 tjedana porast vrijednosti alanin transaminaze (ALT) i aspartat transaminaze (AST) ≥ 3 x iznad gornje granice normale (GGN) primijećen u 1,4% odnosno 0,8% bolesnika liječenih lijekom Olumiant, u usporedbi s 1,0% odnosno 0,8% bolesnika koji su primali placebo.

U prethodno neliječenih bolesnika, kombinacija lijeka Olumiant i potencijalno hepatotoksičnih lijekova, poput metotreksata, povećala je učestalost tih porasta vrijednosti. Tijekom razdoblja do 52 tjedna, učestalost porasta vrijednosti ALT i AST ≥ 3 x GGN bila je veća uz kombinirano liječenje metotreksatom i lijekom Olumiant (7,5% odnosno 3,8%) nego uz metotreksat primijenjen samostalno (2,9% odnosno 0,5%) ili Olumiant primijenjen samostalno (1,9% naspram 1,3%).

U kontroliranim je ispitivanjima kod atopijskog dermatitisa tijekom razdoblja do 16 tjedana porast vrijednosti ALT i AST ≥ 3 x iznad GGN primijećen manje često; 0,2% odnosno 0,5% bolesnika liječenih lijekom Olumiant u dozi od 4 mg u usporedbi s 0,8% odnosno 0,8% bolesnika koji su primali placebo.

Kod obje je indikacije većina slučajeva porasta vrijednosti jetrenih transaminaza bila asimptomatske i prolazne prirode. Obrazac i incidencija porasta vrijednosti ALT/AST bili su stabilni tijekom vremena, uključujući u dugoročnom produžetku ispitivanja.

Porast vrijednosti lipida

- U kliničkim ispitivanjima kod reumatoidnog artritisa liječenje baricitinibom bilo je povezano s o dozi ovisnim porastom vrijednosti lipidnih parametara, uključujući ukupni kolesterol, trigliceride, LDL-kolesterol i HDL-kolesterol. Nije bilo promjena u omjeru LDL/HDL. 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.

U ispitivanjima koja su uključivala obje doze primijećena je povezanost s dozom, pri čemu je povišena vrijednost ukupnog kolesterola $\geq 5,17$ mmol/l tijekom razdoblja do 16 tjedana prijavljena u

48,8% bolesnika koji su primali dozu od 4 mg, 34,7% onih liječenih dozom od 2 mg te 17,8% bolesnika koji su primali placebo.

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

U kliničkim ispitivanjima kod atopijskog dermatitisa liječenje baricitinibom bilo je povezano s porastom vrijednosti lipidnih parametara, uključujući ukupni kolesterol, LDL-kolesterol i HDL-kolesterol. Povišenja su primijećena u 12. tjednu, a srednja vrijednost ukupnog kolesterola i LDL-kolesterola rasla je do 52. tjedna. Omjer LDL/HDL nije se povećao. U kontroliranim ispitivanjima nije zabilježena povezanost s dozom tijekom razdoblja do 16 tjedana za ukupni kolesterol, LDL-kolesterol ni HDL-kolesterol. Nije zabilježen porast razina triglicerida.

U kontroliranim su ispitivanjima tijekom razdoblja do 16 tjedana zabilježene sljedeće učestalosti uz Olumiant 4 mg u odnosu na placebo:

- povišena vrijednost ukupnog kolesterola $\geq 5,17$ mmol/l:
 - reumatoidni artritis: 49,1% naspram 15,8%
 - atopijski dermatitis: 20,7% naspram 10,0%
- povišena vrijednost LDL-kolesterola $\geq 3,36$ mmol/l:
 - reumatoidni artritis: 33,6% naspram 10,3%
 - atopijski dermatitis: 13,2% naspram 6,3%
- povišena vrijednost HDL-kolesterola $\geq 1,55$ mmol/l:
 - reumatoidni artritis: 42,7% naspram 13,8%
 - atopijski dermatitis: 25,3% naspram 14,7%
- povišena vrijednost triglicerida $\geq 5,65$ mmol/l:
 - reumatoidni artritis: 0,4% naspram 0,5%
 - atopijski dermatitis: 0,7% naspram 0,8%

Kreatin fosfokinaza

U kontroliranim ispitivanjima primjene kod reumatoidnog artritisa se tijekom razdoblja do 16 tjedana manje često bilježio porast vrijednosti kreatin fosfokinaze (engl. *creatine phosphokinase*, CPK). Značajan porast vrijednosti ($> 5 \times \text{GGN}$) zabilježen je u 0,8% bolesnika liječenih lijekom Olumiant i 0,3% bolesnika koji su primali placebo. Primijećena je povezanost s dozom, pri čemu je porast vrijednosti CPK-a $\geq 5 \times \text{GGN}$ tijekom razdoblja do 16 tjedana prijavljen u 1,5% bolesnika koji su primali dozu od 4 mg, 0,8% onih liječenih dozom od 2 mg te 0,6% bolesnika koji su primali placebo. U kontroliranim ispitivanjima primjene kod atopijskog dermatitisa se tijekom razdoblja do 16 tjedana često bilježio porast vrijednosti CPK, koji se javio u 3,3% bolesnika liječenih lijekom Olumiant u dozi od 4 mg, 2,5% bolesnika liječenih lijekom Olumiant u dozi od 2 mg i 1,9% bolesnika koji su primali placebo. Kod obje je indikacije većina slučajeva bila prolazne prirode i nije zahtijevala prekid liječenja.

U kliničkim ispitivanjima primjene kod reumatoidnog artritisa i atopijskog dermatitisa nije bilo potvrđenih slučajeva rabdomiolize. Porast vrijednosti CPK-a primijećen je u 4. tjednu, nakon čega se njegova razina stabilno zadržavala na vrijednosti višoj od početne, uključujući i dugoročni produžetak ispitivanja.

Neutropenija

U kontroliranim ispitivanjima primjene kod reumatoidnog artritisa i atopijskog dermatitisa pad broja neutrofila ispod 1×10^9 stanica/l tijekom razdoblja do 16 tjedana zabilježen je u 0,2% bolesnika liječenih lijekom Olumiant, u usporedbi s 0% onih koji su primali placebo. Nije postojala jasna povezanost između pada broja neutrofila i razvoja ozbiljnih infekcija. Međutim, u kliničkim se ispitivanjima liječenje privremeno prekidalo kada je ABN bio $< 1 \times 10^9$ stanica/l. Obrazac i incidencija pada broja neutrofila bili su stabilni tijekom vremena i zadržavali su se na vrijednosti nižoj od početne, uključujući i dugoročni produžetak ispitivanja.

Trombocitoza

U kontroliranim ispitivanjima primjene kod reumatoidnog artritisa porasti broja trombocita iznad 600×10^9 stanica/l tijekom razdoblja do 16 tjedana zabilježeni su u 2,0% bolesnika liječenih lijekom Olumiant u dozi od 4 mg, u usporedbi s 1,1% onih koji su primali placebo. U kontroliranim ispitivanjima primjene kod atopijskog dermatitisa porast broja trombocita iznad 600×10^9 stanica/l tijekom razdoblja do 16 tjedana zabilježen je u 0,6% bolesnika liječenih lijekom Olumiant u dozi od 4 mg, u usporedbi s 0% onih koji su primali placebo. Učestalost trombocitoze u ispitivanjima kod atopijskog dermatitisa bila je manje česta te niža od one opažene u bolesnika s reumatoidnim artritisom.

Nije primijećena povezanost između povećanog broja trombocita i štetnih događaja trombotske prirode. Obrazac i incidencija rasta broja trombocita bili su stabilni tijekom vremena i zadržavali su se na vrijednosti višoj od početne, uključujući i dugoročni produžetak ispitivanja.

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 primjenjivale jednokratne doze do 40 mg i višestruke doze do 20 mg na dan tijekom 10 dana bez znakova toksičnosti koja bi ograničavala dozu. Nuspojave su bile usporedive s onima primijećenima pri nižim dozama i 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: Selektivni imunosupresivi; ATK oznaka: L04AA37

Mehanizam djelovanja

Baricitinib je selektivan i reverzibilan inhibitor Janus kinaze (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 lijekom Olumiant, 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 lijekom Olumiant, 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 lijekom Olumiant i održao se tijekom cijelog trajanja liječenja.

Kreatinin

U usporedbi s placebom, baricitinib je u bolesnika s reumatoidnim artritisom inducirao srednji porast razine kreatinina za 3,8 $\mu\text{mol/l}$ nakon dva tjedna liječenja, koja je nakon toga ostala stabilna do 104. tjedna liječenja. 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. Slična je pojava opažena i kod atopijskog dermatitisa. Kod atopijskog dermatitisa baricitinib je bio povezan sa sniženjem razine cistatina C (koji se također koristi za procjenu brzine glomerularne filtracije) za 0,1 mg/l u 4. tjednu, nakon čega u razdoblju do 16. tjedna 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 68,0% (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: 34,0%; 52,8%) bolesnika.

Klinička djelotvornost

Reumatoidni artritis

Djelotvornost i sigurnost lijeka Olumiant uz primjenu jedanput na dan ocjenjivale su se u 4 randomizirana, dvostruko slijepa, multicentrična ispitivanja faze III provedena u bolesnika s

umjerenim do teškim oblikom aktivnog reumatoidnog artritisa, dijagnosticiranim prema ACR/EULAR kriterijima iz 2010. godine (vidjeti Tablicu 3). U ispitivanju su mogli sudjelovati bolesnici stariji od 18 godina. 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 4 godine.

Ispitivanje RA-BEGIN, provedeno u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni metotreksatom, govori u prilog tome da ciljnu populaciju čine bolesnici koji nisu ostvarili dovoljno dobar odgovor na druge DMARD-ove ili koji takve lijekove ne podnose (dio 4.1).

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)	• Olumiant 4 mg jedanput na dan • Olumiant 4 mg jedanput na dan + MTX • MTX	• 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)	• Olumiant 4 mg jedanput na dan • Adalimumab 40 mg s.c. svaka 2 tjedna • Placebo Svi bolesnici primali su MTX kao osnovnu terapiju	• 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)	• Olumiant 4 mg jedanput na dan • Olumiant 2 mg jedanput na dan • Placebo Bolesnici su primali kDMARD-ove⁵ kao osnovnu terapiju ako su pri uključivanju u ispitivanje primali stabilnu dozu kDMARD-a	• 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)	• Olumiant 4 mg jedanput na dan • Olumiant 2 mg jedanput na dan • Placebo kDMARD-ovi kao osnovna terapija⁵	• Primarna mjera ishoda: ACR20 u 12. tjednu • Tjelesna funkcija (HAQ-DI) • Niska aktivnost bolesti i remisija (SDAI)

Kratice: ACR (*American College of Rheumatology*) = Američko reumatološko društvo; SDAI (*Simplified Disease Activity Index*) = pojednostavljen indeks aktivnosti bolesti; HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*) = indeks onesposobljenosti prema upitniku za ocjenu zdravstvenog stanja; kDMARD = konvencionalni DMARD; mTSS (*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 lijekom Olumiant 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 (vidjeti Tablicu 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 ili monoterapijom metotreksatom, liječenje lijekom Olumiant 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. U ispitivanju RA-BEAM, liječenje lijekom Olumiant dovelo je do značajnog poboljšanja bolesnikove i liječnikove opće ocjene, HAQ-DI rezultata, ocjene boli i razine CRP-a u 12., 24. i 52. tjednu u odnosu na adalimumab.

U placebom kontroliranim ispitivanjima u kojima metotreksat nije bio obavezan, 501 ispitanik randomiziran za primanje baricitiniba u dozi od 2 mg ili 4 mg primao je metotreksat kao osnovnu terapiju, dok je njih 303 primalo druge konvencionalne DMARD-ove (približno polovica njih zajedno s metotreksatom, a polovica bez metotreksata). Najčešći istodobno primjenjivani DMARD-ovi u tih ispitanika bili su metotreksat (79% bolesnika), hidroksiklorokin (19%), leflunomid (11%) i sulfasalazin (9%). 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 lijekom Olumiant u dozi od 4 mg postigao je remisiju, koja se definirala kao SDAI $\leq 3,3$ i CDAI $\leq 2,8$ u 12. i 24. tjednu (Tablica 4).

U sva je 4 ispitivanja značajno veći udio bolesnika liječenih lijekom Olumiant u dozi od 4 mg nego onih koji su primali placebo ili metotreksat postigao 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.

Više stope remisije u odnosu na placebo primijećene su već u 4. tjednu. Uključujući podatke iz dugoročnog produžetka ispitivanja, stope remisije i niske aktivnosti bolesti održale su se tijekom najmanje 2 godine.

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	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	PBO	OLU 4 mg	ADA 40 mg svaka 2 tj.	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg
N	210	159	215	488	487	330	228	229	227	176	174	177
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 ≤ 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%						
DAS28-ESR ≤ 3,2:												
12. tjedan	15%	21%	34%***	7%	24%***	21%***	7%	21%***	22%***	4%	13%**	12%**
24. tjedan	23%	36%**	39%***	10%	32%***	34%***	10%	29%***	32%***	7%	11%	17%**
52. tjedan	27%	36%	45%***		39%	36%						
SDAI ≤ 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 ≤ 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 ≥ 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 nakon toga smatrali su se bolesnicima bez odgovora.

Kratice: ADA = adalimumab; MTX = metotreksat; OLU = Olumiant; 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 lijeka Olumiant 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 lijekom Olumiant 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 Olumiant 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	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	PBO ^a	OLU 4 mg	ADA 40 mg svaka 2 tj.	PBO	OLU 2 mg	OLU 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***			
Rezultat za eroziju, srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti:									
24. tjedan	0,47	0,33	0,26*	0,61	0,29***	0,24***	0,47	0,30	0,11**
52. tjedan	0,81	0,55	0,34**	1,23	0,51***	0,42***			
Rezultat za suženje zglobnog prostora, srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti:									
24. tjedan	0,14	0,06	0,03	0,29	0,12**	0,10**	0,23	0,03*	0,04*
52. tjedan	0,21	0,25	0,06	0,58	0,21***	0,19**			
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; MTX = metotreksat; OLU = Olumiant; 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 lijekom Olumiant u dozi od 4 mg, u monoterapiji ili u kombinaciji s kDMARD-ovima, dovelo je do značajnog poboljšanja tjelesne funkcije u odnosu na sve usporedne lijekove (placebo, metotreksat, adalimumab) u 12., 24. i 52. tjednu, što je utvrđeno upitnikom HAQ-DI. Udio bolesnika koji su ostvarili klinički značajno poboljšanje ($\text{HAQ-DI} \geq 0,30$) u 12. tjednu također je bio veći uz Olumiant nego uz placebo ili metotreksat (Tablica 4). Poboljšanja su primijećena već u 1. tjednu, a u ispitivanjima RA-BEGIN i RA-BEAM održala su se do 52 tjedna.

Liječenje lijekom Olumiant u dozi od 4 mg, u monoterapiji ili u kombinaciji s kDMARD-ovima, dovelo je do značajnog poboljšanja u pogledu boli, u odnosu na sve usporedne lijekove (placebo, metotreksat, adalimumab) u 12. tjednu, što je utvrđeno vizualnom analognom ljestvicom od 0 do 100. Statistički značajno smanjenje boli primijećeno je već u 1. tjednu, a u ispitivanjima RA-BEGIN i RA-BEAM održalo se do 52 tjedna.

U ispitivanjima RA-BEAM i RA-BUILD, liječenje lijekom Olumiant 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 tijekom 12 tjedana.

U svim su ispitivanjima bolesnici liječeni lijekom Olumiant prijavili poboljšanje kvalitete života prema vlastitoj ocjeni, koje se određivalo rezultatom za tjelesnu komponentu u Kratkim 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).

Olumiant 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 lijeka Olumiant u dozi od 4 mg u odnosu na placebo, ali ne i uz Olumiant 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 ≤ 10) nakon najmanje 15 mjeseci liječenja lijekom Olumiant 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: 234/251 (93%) bolesnika koji su nastavili liječenje dozom od 4 mg naspram 207/251 (82%) bolesnika kojima je doza smanjena na 2 mg ($p \leq 0,001$)
- U 24. tjednu: 163/191 (85%) bolesnika koji su nastavili liječenje dozom od 4 mg naspram 144/189 (76%) bolesnika kojima je doza smanjena na 2 mg ($p \leq 0,05$)
- U 48. tjednu: 57/73 (78%) bolesnika koji su nastavili liječenje dozom od 4 mg naspram 51/86 (59%) bolesnika kojima je doza smanjena na 2 mg ($p \leq 0,05$)

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

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 terapiju za hitno ublažavanje simptoma (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.

Početne 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.

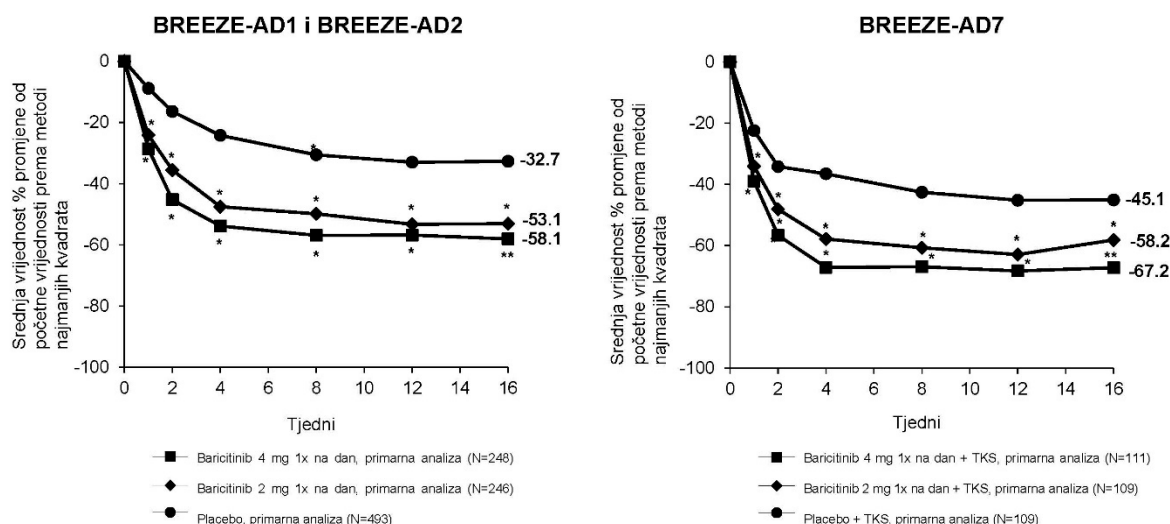
^a Potpuni skup podataka za analizu (engl. *full analysis set*, FAS) uključuje sve randomizirane bolesnike.

^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 imputirani su kao izostanak odgovora (engl. *Non-Responder Imputation*, NRI): Bolesnici koji su primili terapiju za hitno ublažavanje simptoma 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 terapije za hitno ublažavanje simptoma ili nakon trajnog prekida liječenja 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 terapije za hitno ublažavanje simptoma ili nakon trajnog prekida liječenja 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 imputirani su kao izostanak odgovora (NRI): bolesnici koji su primili bilo koju terapiju za hitno ublažavanje simptoma 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 imputirani su kao izostanak odgovora (NRI): bolesnici koji su primili terapiju za hitno ublažavanje simptoma ili za koje su nedostajali podaci smatrali su se bolesnicima bez odgovora.

^d Podaci prikupljeni nakon primjene terapije za hitno ublažavanje simptoma ili nakon trajnog prekida liječenja 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).

Pedijatrijska populacija

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

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 u bolesnika s reumatoidnim artritisom 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 artritisom nego u zdravih ispitanika.

Srednja vrijednost prividnog klirensa (CL/F) i poluvijeka 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 artritisom.

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

Sigurnost, djelotvornost i farmakokinetika baricitiniba u pedijatrijskoj populaciji još nisu ustanovljene (vidjeti dio 4.2).

Ostali intrinzični faktori

Tjelesna težina, spol, rasa i etničko porijeklo nisu imali klinički značajnog učinka na farmakokinetiku baricitiniba. 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 začeća). 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

Jezgre 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

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

Perforirani blisteri s jediničnim dozama, od polivinilklorida/aluminijske/orijentiranog poliamida i aluminijske, 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

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

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.

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)

Zahtjevi 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 lijeka Olumiant 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 lijekom Olumiant.

Nositelj odobrenja pobrinut će se da u svakoj državi članici u kojoj će Olumiant biti na tržištu svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati Olumiant 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:

- Upozorenje da Olumiant povećava mogući rizik od infekcija. Bolesnike treba uputiti da odmah zatraže liječničku pomoć ako se pojave znakovi ili simptomi koji ukazuju na infekciju.
- Upozorenje da se primjena lijeka Olumiant 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 lijekom Olumiant.
- Napomenu da liječnici koji propisuju lijek moraju provesti probir bolesnika na virusni hepatitis prije nego što započnu liječenje lijekom Olumiant. Treba isključiti i aktivnu tuberkulozu.
- Upozorenje da je primjena lijeka Olumiant povezana s hiperlipidemijom; liječnici koji propisuju lijek moraju pratiti bolesnikove lipidne parametre i liječiti hiperlipidemiju ako se ona utvrdi.
- Upozorenje da su u bolesnika liječenih lijekom Olumiant prijavljeni događaji duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE). Olumiant treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s faktorima rizika za DVT/PE. Bolesnike treba uputiti da odmah potraže liječničku pomoć ako se pojave znakovi ili simptomi DVT/PE.
- Upozorenje da je Olumiant 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 lijekom Olumiant 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 lijekom Olumiant može povećati rizik od infekcija i ponovne aktivacije virusa.
- 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 se Olumiant ne smije uzimati tijekom trudnoće i da žene moraju obavijestiti svog liječnika ako zatrudne (ili žele zatrudnjeti).
- Napomenu da će bolesnik možda morati kontrolirati razine kolesterola tijekom liječenja.
- Upozorenje da Olumiant 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.
- 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 2 MG

1. NAZIV LIJEKA

Olumiant 2 mg filmom obložene tablete
baricitinib

2. NAVOĐENJE 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

NEPERFORIRANI 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. NAVOĐENJE 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

NEPERFORIRANI 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 2 mg filmom obložene tablete

Olumiant 4 mg filmom obložene tablete

baricitinib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

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 kinaze, a pomažu ublažiti upalu.

Reumatoidni artritis

Olumiant se koristi za liječenje odraslih osoba s umjerenim do teškim reumatoidnim artritisom – 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 zove 'Janus kinaza' i koji sudjeluje u upalnom procesu. Smanjenjem aktivnosti tog 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 artritisom.

Atopijski dermatitis

Olumiant se koristi za liječenje 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 zove 'Janus kinaza' i koji sudjeluje u upalnom procesu. Smanjenjem aktivnosti tog 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.

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 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 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 zostera.
- 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 od raka. U tom će slučaju Vaš liječnik morati donijeti odluku o tome možete li ipak uzimati Olumiant ili ne.
- ako imate narušenu jetrenu funkciju.
- ako ste nekada imali krvne ugruške u venama nogu (duboku vensku trombozu) ili pluća (plućnu emboliju). Obavijestite svog liječnika ako primijetite bolnu otečenu nogu, bol u prsnom košu ili nedostatak zraka, jer to mogu biti znakovi pojave krvnih ugrušaka u venama.
- ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava, morate se odmah obratiti liječniku:
 - stezanje u prsnom košu
 - piskanje pri disanju
 - jaku omaglicu ili ošamućenost
 - oticanje usana, jezika ili grla
 - koprivnjaču (svrbež ili kožni osip)

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

Olumiant nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer nema podataka o primjeni u toj dobnoj skupini.

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:

- probenecid (za giht), jer on može povišiti razine lijeka Olumiant u krvi. Ako uzimate probenecid, preporučena doza lijeka Olumiant je 2 mg jedanput na dan.
- antireumatik koji se primjenjuje injekcijom
- injekcijske lijekove koji potiskuju aktivnost imunosnog sustava, uključujući takozvane ciljane biološke terapije (protutijela)

- lijekove koji se koriste za kontroliranje odgovora imunosnog sustava tijela, kao što su azatioprin, takrolimus ili ciklosporin
- druge lijekove koji pripadaju skupini inhibitora Janus kinaze, kao što je ruksolitinib

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 natrija (23 mg) 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 Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Reumatoidni artritis

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 75 godina ili ako imate povećan rizik od infekcija. 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.

Atopijski dermatitis

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 75 godina ili ako imate povećan rizik od infekcija. 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.

Olumiant se primjenjuje kroz usta. Tabletu 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.

Infekcije poput herpesa zoster, 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 herpesa zoster:

- bolan kožni osip praćen mjehurićima i vrućicom (kod atopijskog dermatitisa to je vrlo rijetka nuspojava)

Vrlo česte nuspojave (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 nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- herpes simpleks
- infekcija koja uzrokuje želučane tegobe ili proljev (gastroenteritis)
- infekcija mokraćnih putova
- upala pluća (kod atopijskog dermatitisa to je manje česta nuspojava)
- visok broj trombocita (stanica koje sudjeluju u zgrušavanju krvi), vidljiv u nalazima krvnih pretraga (kod atopijskog dermatitisa to je manje česta nuspojava)
- glavobolja
- mučnina (kod atopijskog dermatitisa to je manje česta nuspojava)
- bol u trbuhu
- 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)

Manje česte nuspojave (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
- 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)

Prijavljivanje nuspojave

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 nuspojave: navedenog u Dodatku V**. Prijavlivanjem nuspojave možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Olumiant

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj 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 bacati 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 2 ili 4 miligrama baricitiniba.
- **Drugi sastojci** su: mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, 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 2 mg filmom obložene tablete su svjetloružičaste ovalne tablete s oznakom „Lilly” s jedne strane i '2' s druge strane.

Olumiant 4 mg filmom obložene tablete su ružičaste okrugle tablete s oznakom „Lilly” s jedne strane i '4' s druge strane.

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

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 i proizvođač

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

SLOVENIJA

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

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.

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

Masnoće u krvi:

Tijekom liječenja lijekom Olumiant, Vaš će liječnik možda kontrolirati razine masnoća u krvi, kao što je kolesterol.

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