



## Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Olumiant 2 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 2 mg di baricitinib.

Olumiant 4 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 4 mg di baricitinib. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Olumiant 2 mg compresse rivestite con film.

Comprese di colore rosa chiaro, forma oblunga, dimensioni 9,0 x 7,5 mm, con impresso "Lilly" su di un lato e "2" sull'altro lato.

Olumiant 4 mg compresse rivestite con film.

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

Le compresse presentano una rientranza su ogni lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Olumiant è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a grave nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata, o che sono intolleranti, ad uno o più farmaci anti-reumatici modificanti la malattia. Olumiant può essere somministrato in monoterapia o in associazione con metotrexato (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1 per i dati disponibili sulle differenti associazioni).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da medici esperti nella diagnosi e nel trattamento dell'artrite reumatoide.

##### Posologia

La dose raccomandata di Olumiant è 4 mg una volta al giorno. Una dose di 2 mg una volta al giorno è appropriata per i pazienti di età  $\geq 75$  anni e può essere appropriata per i pazienti con una storia di infezioni croniche o ricorrenti. Una dose di 2 mg una volta al giorno può essere presa in considerazione anche per i pazienti che hanno raggiunto un controllo persistente dell'attività della malattia con 4 mg una volta al giorno e sono candidabili per una riduzione progressiva della dose (vedere paragrafo 5.1). Il trattamento non deve essere iniziato nei pazienti con una conta assoluta

dei linfociti (ALC) inferiore a  $0,5 \times 10^9$  cellule/L, una conta assoluta dei neutrofilici (ANC) inferiore a  $1 \times 10^9$  cellule/L, o che hanno un valore di emoglobina inferiore a 8 g/dL. Il trattamento può essere iniziato una volta che i valori sono tornati al di sopra di questi limiti (vedere paragrafo 4.4).

##### Compromissione renale

Nei pazienti con clearance della creatinina tra 30 e 60 mL/min la dose raccomandata è 2 mg una volta al giorno. L'uso di Olumiant non è raccomandato in pazienti con clearance della creatinina  $< 30$  mL/min (vedere paragrafo 5.2).

##### Compromissione epatica

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

##### Co-somministrazione con inibitori di OAT3

Nei pazienti che assumono inibitori del Trasportatore Anionico Organico 3 (OAT3) con un forte potenziale di inibizione, come probenecid, la dose raccomandata è 2 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.5).

##### Pazienti anziani

L'esperienza clinica nei pazienti di età  $\geq 75$  anni è molto limitata e in questi pazienti è appropriata una dose iniziale di 2 mg.

##### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Olumiant nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

##### Modo di somministrazione

###### Uso orale

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

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

##### Infezioni

Baricitinib è associato ad un aumento del tasso di infezioni rispetto al placebo, come le infezioni del tratto respiratorio superiore (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti mai trattati, l'associazione con metotrexato ha determinato un aumento della frequenza di infezioni rispetto al baricitinib in monoterapia. I rischi e i benefici del trattamento con Olumiant devono essere attentamente considerati prima di iniziare la terapia in pazienti con infezioni in fase attiva, cronica o ricorrente (vedere paragrafo 4.2). Se si sviluppa un'infezione, il paziente deve essere attentamente monitorato e la terapia con Olumiant deve essere temporaneamente interrotta se il paziente non risponde alla terapia standard. Il trattamento con Olumiant non deve essere ripreso fino alla risoluzione dell'infezione.

##### Tubercolosi

I pazienti devono essere sottoposti a screening per la tubercolosi (TB) prima di iniziare la terapia con Olumiant. Olumiant non deve essere somministrato



a pazienti con tubercolosi in fase attiva. La terapia anti-TB deve essere considerata prima di iniziare la terapia con Olumiant in pazienti non precedentemente trattati con TB latente.

#### Alterazioni ematologiche

Durante gli studi clinici, in meno dell'1% dei pazienti sono stati riportati una conta assoluta dei neutrofilii (ANC) inferiore a  $1 \times 10^9$  cellule/L, una conta assoluta dei linfociti (ALC) inferiore a  $0,5 \times 10^9$  cellule/L e un valore di emoglobina inferiore a 8 g/dL. Il trattamento non deve essere iniziato, o deve essere temporaneamente interrotto, nei pazienti con una ANC inferiore a  $1 \times 10^9$  cellule/L, una ALC inferiore a  $0,5 \times 10^9$  cellule/L o un valore di emoglobina inferiore a 8 g/dL osservati durante la gestione ordinaria dei pazienti (vedere paragrafo 4.2).

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

#### Riattivazione virale

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

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

#### Vaccinazione

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

#### Lipidi

Aumenti dose-dipendenti dei parametri ematici dei lipidi sono stati riportati nei pazienti trattati con baricitinib rispetto al placebo (vedere paragrafo 4.8). Gli aumenti del colesterolo LDL si riducono ai livelli pre-trattamento in risposta alla terapia con statine. I parametri lipidici devono essere valutati circa 12 settimane dopo l'inizio della terapia con Olumiant e, successivamente, i pazienti devono essere seguiti in base alle linee guida cliniche internazionali per la iperlipidemia. L'effetto di questi aumenti dei parametri lipidici sulla morbilità e sulla mortalità cardiovascolare non è stato determinato.

#### Aumenti delle transaminasi epatiche

Aumenti dell'alanina transaminasi (ALT) e dell'aspartato transaminasi (AST) fino a  $\geq 5$  e  $\geq 10$  volte il limite superiore del valore normale (ULN) sono stati riportati in meno dell'1% dei pazienti negli studi clinici. In pazienti mai trattati, l'associazione con metotrexato ha determinato una frequenza maggiore degli aumenti delle transaminasi epatiche rispetto all'uso di baricitinib in monoterapia (vedere paragrafo 4.8). Se si osservano aumenti di ALT o di AST durante la gestione ordinaria del paziente e si sospetta un danno epatico indotto dal farmaco, il trattamento con Olumiant deve essere temporaneamente interrotto fino a quando questa diagnosi sia esclusa.

#### Neoplasie

Il rischio di neoplasie, tra cui il linfoma, è aumentato nei pazienti con artrite reumatoide. I medicinali immunomodulatori possono aumentare il rischio di neoplasie, tra cui il linfoma. I dati clinici sono insufficienti per stabilire la potenziale incidenza di neoplasie conseguenti l'esposizione a baricitinib. Attualmente si stanno effettuando valutazioni sulla sicurezza nel lungo termine.

#### Tromboembolismo venoso

Eventi di trombosi venosa profonda (TVP) e di embolia polmonare (EP) sono stati riportati nei pazienti che ricevono baricitinib. Olumiant deve essere usato con attenzione nei pazienti con fattori di rischio per TVP/EP, come l'età più avanzata, l'obesità, l'anamnesi per TVP/EP, o nei pazienti che hanno in programma un intervento chirurgico e l'immobilizzazione. Se compaiono

manifestazioni cliniche di TVP/EP, il trattamento con Olumiant deve essere interrotto ed i pazienti devono essere valutati prontamente e seguiti da un trattamento appropriato.

#### Monitoraggio di laboratorio

Tabella 1. Valori di laboratorio e linee guida di monitoraggio

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

#### Medicinali immunosoppressori

Poiché non si può escludere il rischio di un effetto immunosoppressivo aggiuntivo, l'associazione con DMARD biologici o con altri inibitori delle Janus chinasi (JAK) non è raccomandata. I dati relativi all'uso di baricitinib con potenti medicinali immunosoppressori (ad esempio azatioprina, tacrolimus, ciclosporina) sono limitati e deve essere usata cautela quando si utilizzano tali associazioni (vedere paragrafo 4.5).

#### Ipersensibilità

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

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

##### Interazioni farmacodinamiche

##### Medicinali immunosoppressori

L'associazione con DMARD biologici o con altri JAK inibitori non è stata studiata. In studi clinici con baricitinib, l'uso di baricitinib con potenti medicinali immunosoppressori quali azatioprina, tacrolimus o ciclosporina è stata limitata, e il rischio di un effetto immunosoppressivo aggiuntivo non può essere escluso (vedere paragrafo 4.4).

##### Possibilità per altri medicinali di influenzare la farmacocinetica di baricitinib

##### Trasportatori

*In vitro*, baricitinib è un substrato per il trasportatore anionico organico (OAT)3, la glicoproteina P (Pgp), la proteina di resistenza del tumore mammario (BCRP) e la proteina di estrusione multifarmaco e di tossine (MATE)2-K. In uno studio di farmacologia clinica, il dosaggio di probenecid (un inibitore OAT3 con un forte potenziale di inibizione) ha determinato un aumento di circa 2 volte la AUC(0- $\infty$ ) con nessun cambiamento nella t<sub>max</sub> o nella C<sub>max</sub> di baricitinib. Di conseguenza, la dose raccomandata nei pazienti che assumono inibitori OAT3 con un forte potenziale di inibizione, come probenecid, è 2 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2). Non è stato effettuato nessuno studio di farmacologia clinica con inibitori OAT3 con minore potenziale di inibizione. Il profarmaco leflunomide converte rapidamente a teriflunomide, che è un debole inibitore OAT3, e quindi può determinare un aumento dell'esposizione a baricitinib. Dal momento che non sono stati condotti studi di interazione

dedicati, deve essere usata cautela quando leflunomide o teriflunomide sono somministrati in associazione con baricitinib. L'uso concomitante degli inibitori OAT3, ibuprofene e diclofenac, può determinare un aumento dell'esposizione a baricitinib, tuttavia il loro potenziale di inibizione di OAT3 è inferiore rispetto a probenecid e pertanto non è attesa un'interazione clinicamente rilevante. La co-somministrazione di baricitinib con ciclosporina (inibitore della Pgp/BCRP) o con metotrexato (substrato per alcuni trasportatori, tra cui OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3, e MRP4) non ha comportato effetti clinicamente significativi sull'esposizione a baricitinib.

#### Enzimi del citocromo P450

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

#### Agenti modificanti il pH gastrico

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

#### Possibilità per baricitinib di influenzare la farmacocinetica di altri medicinali

##### Trasportatori

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

#### Enzimi del citocromo P450

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

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

La via di segnalazione JAK/STAT ha dimostrato di essere coinvolta nell'adesione cellula-cellula e polarità cellulare che possono influenzare lo sviluppo embrionale precoce. Non ci sono dati adeguati sull'uso di baricitinib nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Baricitinib si è dimostrato teratogeno nei ratti e nei conigli. Gli studi sugli animali indicano che baricitinib può avere un effetto avverso sullo sviluppo delle ossa *in utero* a dosaggi più alti. Olumiant è controindicato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno 1 settimana dopo il trattamento. Se si verifica una gravidanza durante il trattamento con Olumiant, i genitori devono essere informati del potenziale rischio per il feto.

### Allattamento

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

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

### Fertilità

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

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

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

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse da farmaco (ADR) più frequentemente riportate che si verificano in  $\geq 2\%$  dei pazienti trattati con Olumiant in monoterapia o

in associazione con DMARD sintetici convenzionali sono state l'aumento del colesterolo LDL (33,6%), le infezioni del tratto respiratorio superiore (14,7%) e la nausea (2,8%). Le infezioni riportate durante il trattamento con Olumiant comprendono l'Herpes zoster.

### Tabella delle reazioni avverse

Un totale di 3.464 pazienti sono stati trattati con Olumiant negli studi clinici sull'artrite reumatoide, che rappresenta un'esposizione pari a 4.214 pazienti/anno. Di questi, 2.166 pazienti con artrite reumatoide sono stati trattati con Olumiant per almeno un anno. Per valutare la sicurezza di Olumiant rispetto al placebo fino a 16 settimane dall'inizio del trattamento, sono stati integrati sei studi clinici controllati verso placebo (997 pazienti trattati con 4 mg una volta al giorno e 1.070 pazienti trattati con placebo).

### Tabella 2. Reazioni avverse

Frequenza stimata: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune
Infezioni ed infestazioni	Infezioni delle vie respiratorie superiori <sup>a</sup>	Herpes zoster, Herpes simplex <sup>b</sup> Gastroenterite Infezioni dell'apparato urinario Infezione polmonare	
Patologie del sistema emolinfopoietico		Piastrinosi $>600 \times 10^9$ cellule/L <sup>c</sup>	Neutropenia $<1 \times 10^9$ cellule/L <sup>c</sup>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipercolesterolemia <sup>c</sup>		Ipertrigliceridemia <sup>c</sup>
Patologie gastrointestinali		Nausea	
Patologie epatobiliari		ALT aumentata $\geq 3 \times \text{ULN}$ <sup>c</sup>	AST aumentata $\geq 3 \times \text{ULN}$ <sup>c</sup>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea	Acne
Disturbi del sistema immunitario			Gonfiore del volto, Orticaria
Patologie respiratorie, toraciche, mediastiniche			Embolia Polmonare
Patologie Vascolari			Trombosi Venosa Profonda
Esami diagnostici			Peso aumentato Creatinfosfochinasi aumentata $>5 \times \text{ULN}$ <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Termine combinato (sinusite acuta, epiglottite, laringite, nasofaringite, dolore orofaringeo, faringite, faringotonsillite, rinite, sinusite, tonsillite, tracheite, infezione delle vie respiratorie superiori).

<sup>b</sup> Termine combinato (eczema erpetico, herpes simplex, herpes simplex oftalmico, herpes orale).

<sup>c</sup> Include cambiamenti rilevati durante il monitoraggio di laboratorio (vedere testo in basso).

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

#### Nausea

Nei pazienti mai trattati, durante 52 settimane, la frequenza della nausea è stata superiore nella terapia di associazione metotrexato e Olumiant (9,3%) rispetto al solo metotrexato (6,2%) o al solo Olumiant (4,4%). La nausea è stata più frequente durante le prime 2 settimane di trattamento.

## Infezioni

Negli studi clinici controllati, fino a 16 settimane, il tasso di incidenza di tutte le infezioni (tasso di pazienti con  $\geq 1$  evento per 100 pazienti/anno di esposizione) è stato 101 con Olumiant rispetto a 83 nel gruppo placebo. La maggior parte delle infezioni è stata di gravità da lieve a moderata. Negli studi fino a 16 settimane che comprendevano entrambe le dosi, le infezioni sono state riportate nel 31,9%, 28,8% e 24,1% dei pazienti, rispettivamente nei gruppi a 4 mg, 2 mg e placebo. Le percentuali di ADR correlate ad infezioni riportate per Olumiant rispetto al placebo sono state: infezioni del tratto respiratorio superiore (14,7% vs. 11,7%), infezioni del tratto urinario (3,4% vs. 2,7%), gastroenteriti (1,6% vs. 0,8%), herpes simplex (1,8% vs. 0,7%) e herpes zoster (1,4% vs. 0,4%). Nei pazienti mai trattati, fino a 52 settimane, la frequenza delle infezioni del tratto respiratorio superiore è stata maggiore per la terapia di associazione metotrexato e Olumiant (26,0%) rispetto a metotrexato da solo (22,9%) o Olumiant da solo (22,0%). La percentuale di infezioni gravi con Olumiant (1,1%) è stata simile al placebo (1,2%). Per Olumiant, le infezioni gravi più comuni sono state herpes zoster e cellulite. La percentuale di infezioni gravi è rimasta stabile durante l'esposizione a lungo termine. Il tasso di incidenza globale di infezioni gravi nel programma di studi clinici è stato di 3,2 per 100 pazienti/anno.

### Aumento delle transaminasi epatiche

Negli studi controllati, fino a 16 settimane, sono stati osservati aumenti di alanina transaminasi (ALT) e aspartato transaminasi (AST)  $\geq 3$  volte il limite superiore del valore normale (ULN) in 1,4% e 0,8% dei pazienti trattati con Olumiant in confronto, rispettivamente, a 1,0% e 0,8% dei pazienti trattati con placebo. La maggior parte dei casi di aumento delle transaminasi epatiche è stata asintomatica e transitoria.

Nei pazienti mai trattati, l'associazione di Olumiant con medicinali potenzialmente epatotossici, come metotrexato, ha determinato una maggiore frequenza di questi aumenti. Fino a 52 settimane, la frequenza degli aumenti di ALT e AST  $\geq 3$  volte ULN è stata maggiore per la terapia di associazione metotrexato e Olumiant (7,5% e 3,8%) rispetto a metotrexato da solo (2,9% e 0,5%) o Olumiant da solo (1,9% e 1,3%).

Il grado e l'incidenza dell'aumento di ALT/AST sono rimasti stabili nel tempo, incluso lo studio di estensione a lungo termine.

### Aumenti dei lipidi

Il trattamento con baricitinib è stato associato con aumenti dose-dipendenti dei parametri lipidici, compresi il colesterolo totale, i trigliceridi, il colesterolo LDL e il colesterolo HDL. Non c'è stata variazione del rapporto LDL/HDL. Gli aumenti sono stati osservati a 12 settimane e in seguito sono rimasti stabili ad un valore superiore al basale, incluso lo studio di estensione a lungo termine. Negli studi controllati, fino a 16 settimane, sono state osservate le seguenti percentuali per Olumiant vs. placebo:

- Aumento del colesterolo totale  $\geq 5,17$  mmol/L: 49,1% vs. 15,8%, rispettivamente
- Aumento del colesterolo LDL  $\geq 3,36$  mmol/L: 33,6% vs. 10,3%, rispettivamente
- Aumento del colesterolo HDL  $\geq 1,55$  mmol/L: 42,7% vs. 13,8%, rispettivamente
- Aumento dei trigliceridi  $\geq 5,65$  mmol/L: 0,4% vs. 0,5%, rispettivamente

Negli studi nei quali sono state incluse entrambe le dosi, è stata osservata una correlazione con la dose per l'aumento del colesterolo totale  $\geq 5,17$  mmol/L riportata nel 48,8%, 34,7% e 17,8% dei pazienti fino a 16 settimane, rispettivamente, nei gruppi trattati con 4 mg, 2 mg e con placebo.

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

### Creatinfosfochinasi (CPK)

Negli studi controllati, fino a 16 settimane, gli aumenti dei valori di CPK sono stati comuni. Aumenti significativi ( $> 5 \times$  ULN) si sono verificati nello 0,8% dei pazienti trattati con Olumiant e nello 0,3% dei pazienti trattati con placebo. Una correlazione con la dose è stata osservata negli aumenti dei valori di CPK  $\geq 5$  volte ULN, riportati nell'1,5%, 0,8% e 0,6% dei pazienti a 16 settimane, rispettivamente, nei gruppi trattati con 4 mg, 2 mg e con placebo. La maggior parte dei casi è stata transitoria e non ha richiesto la sospensione del trattamento. Negli studi clinici, non ci sono stati casi confermati di rhabdomiolisi. Gli aumenti dei valori di CPK sono stati osservati a 4 settimane e da allora in poi sono rimasti stabili ad un valore superiore a quello basale, anche durante lo studio di estensione a lungo termine.

### Neutropenia

Negli studi controllati, fino a 16 settimane, diminuzioni della conta dei neutrofilii sotto  $1 \times 10^9$  cellule/L si sono verificate nello 0,3% dei pazienti trattati con Olumiant rispetto allo 0% dei pazienti trattati con placebo. Non c'è stata una chiara correlazione fra le diminuzioni della conta dei neutrofilii e il verificarsi di infezioni gravi. Tuttavia, negli studi clinici, il trattamento è stato interrotto in risposta ad una ANC  $< 1 \times 10^9$  cellule/L. Il grado e l'incidenza delle diminuzioni della conta dei neutrofilii sono rimasti stabili nel tempo ad un valore inferiore a quello basale, anche durante lo studio di estensione a lungo termine.

## Trombocitosi

Negli studi controllati, fino a 16 settimane, aumenti della conta piastrinica superiori a  $600 \times 10^9$  cellule/L si sono verificati nel 2,0% dei pazienti trattati con Olumiant 4 mg e nell'1,1% dei pazienti trattati con placebo. Non è stata osservata un'associazione fra aumenti della conta piastrinica ed eventi avversi di natura trombotica. Il grado e l'incidenza di aumenti della conta piastrinica sono rimasti stabili nel tempo ad un valore superiore a quello basale, anche durante lo studio di estensione a lungo termine.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco  
Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## 4.9 Sovradosaggio

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

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunosoppressori selettivi, codice ATC: L04AA37

#### Meccanismo d'azione

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

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

#### Effetti farmacodinamici

##### Inibizione di IL-6 indotta dalla fosforilazione di STAT3

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

##### Immunoglobuline

Dopo l'inizio del trattamento con Olumiant i valori sierici medi delle IgG, IgM e IgA sono diminuiti entro 12 settimane, e sono rimasti stabili ad un valore inferiore rispetto al basale per almeno 104 settimane. Per la maggior parte dei pazienti, le variazioni nelle immunoglobuline si sono verificate entro il normale range di riferimento.

##### Linfociti

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

##### Proteina C-reattiva

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

##### Creatinina

Baricitinib ha indotto un aumento medio dei livelli sierici di creatinina di 3,8 micromol/L dopo due settimane di trattamento, rispetto al placebo, ed in seguito è rimasto stabile fino a 104 settimane di trattamento. Questo può essere dovuto all'inibizione della secrezione di creatinina da parte di baricitinib nei tubuli renali. Di conseguenza, le valutazioni del tasso di filtrazione glomerulare basate sui valori della creatinina sierica possono essere leggermente ridotte, in assenza di una effettiva perdita della funzione renale o del verificarsi di eventi avversi renali.

### Studio su vaccini

L'influenza di baricitinib sulla risposta umorale a vaccini non-vivi è stata valutata in 106 pazienti con artrite reumatoide in trattamento stabile con baricitinib 2 o 4 mg, che hanno ricevuto un vaccino inattivato antipneumococcico o antitetanico. La maggioranza di questi pazienti (n=94) erano co-trattati con metotrexato. Per la popolazione totale, la risposta immunitaria IgG per la vaccinazione antipneumococcica è risultata soddisfacente nel 68,0% dei pazienti (95% CI: 58,4%, 76,2%). Nel 43,1% dei pazienti (95% CI: 34,0%, 52,8%), è stata raggiunta una risposta immunitaria IgG soddisfacente alla vaccinazione antitetanica.

### Efficacia clinica

L'efficacia e la sicurezza di Olumiant una volta al giorno è stata valutata in 4 studi multicentrici di fase III, randomizzati, in doppio cieco, effettuati in pazienti con artrite reumatoide attiva da moderata a grave diagnosticata secondo i criteri ACR/EULAR 2010 (vedere Tabella 3). Sono stati inclusi negli studi i pazienti oltre i 18 anni di età. Al basale era richiesta la presenza di almeno 6 articolazioni dolenti e 6 articolazioni tumefatte. Tutti i pazienti che hanno completato questi studi potevano essere arruolati nello studio di estensione a lungo termine della durata massima di 4 anni di trattamento continuato.

Lo studio RA-BEGIN in pazienti MTX-naïve è di supporto per la popolazione target di pazienti con una risposta inadeguata, o con intolleranza, ad altri DMARD (paragrafo 4.1).

### Risposta clinica

In tutti gli studi, i pazienti trattati con Olumiant 4 mg una volta al giorno avevano statisticamente una risposta ACR20, ACR50 e ACR70 a 12 settimane significativamente più alta rispetto al placebo, MTX o adalimumab (vedere Tabella 4). Il tempo di insorgenza dell'efficacia è stata rapida attraverso le differenti misurazioni con risposte significativamente maggiori osservate fin dalla settimana 1. Sono stati osservati tassi di risposta durevole e continuata, con risposte ACR20/50/70 mantenute per almeno 2 anni includendo lo studio di estensione a lungo termine.

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

Nello studio RA-BEAM, il trattamento con Olumiant ha determinato un miglioramento significativo alle settimane 12, 24 e 52 rispetto ad adalimumab nelle valutazioni globali del paziente e del medico, HAQ-DI, la valutazione del dolore e della PCR.

In studi controllati con placebo nei quali non era richiesto l'uso di MTX, 501 soggetti randomizzati a baricitinib 2 mg o 4 mg hanno ricevuto MTX come terapia di fondo, e 303 hanno ricevuto DMARD convenzionali diversi da MTX (circa la metà con MTX e l'altra metà senza). I più comuni DMARD usati in associazione in questi soggetti sono stati MTX (79% dei pazienti), idrossiclorochina (19%), leflunomide (11%), e sulfasalazina (9%).

Tabella 3. Sintesi dello studio clinico

Nome dello studio (Durata)	Popolazione (Numero)	Bracci di trattamento	Sintesi delle misure di esito principali
RA-BEGIN (52 settimane)	MTX-naïve <sup>1</sup> (584)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Olumiant 4 mg QD</li><li>• Olumiant 4 mg QD +MTX</li><li>• MTX</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Endpoint primario: ACR20 alla 24<sup>a</sup> settimana</li><li>• Funzione fisica (HAQ-DI)</li><li>• Progressione radiografica (mTSS)</li><li>• Bassa attività di malattia e remissione (SDAI)</li></ul>
RA-BEAM (52 settimane)	MTX-IR <sup>2</sup> (1305)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Olumiant 4 mg QD</li><li>• Adalimumab 40 mg SC Q2W</li><li>• Placebo</li></ul> <p>Tutti i pazienti con terapia di fondo con MTX</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Endpoint primario: ACR20 alla 12<sup>a</sup> settimana</li><li>• Funzione fisica (HAQ-DI)</li><li>• Progressione radiografica (mTSS)</li><li>• Bassa attività di malattia e remissione (SDAI)</li><li>• Rigidità articolare mattutina</li></ul>
RA-BUILD (24 settimane)	cDMARD-IR <sup>3</sup> (684)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Olumiant 4 mg QD</li><li>• Olumiant 2 mg QD</li><li>• Placebo</li></ul> <p>Con terapia di fondo con cDMARD<sup>5</sup> stabile all'entrata nello studio.</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Endpoint primario: ACR20 alla 12<sup>a</sup> settimana</li><li>• Funzione fisica (HAQ-DI)</li><li>• Bassa attività di malattia e remissione (SDAI)</li><li>• Progressione radiografica (mTSS)</li><li>• Rigidità articolare mattutina</li></ul>
RA-BEACON (24 settimane)	TNF-IR <sup>4</sup> (527)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Olumiant 4 mg QD</li><li>• Olumiant 2 mg QD</li><li>• Placebo</li></ul> <p>Con terapia di fondo con cDMARD<sup>5</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Endpoint primario: ACR20 alla 12<sup>a</sup> settimana</li><li>• Funzione fisica (HAQ-DI)</li><li>• Bassa attività di malattia e remissione (SDAI)</li></ul>

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

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

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

<sup>3</sup> Pazienti che avevano una risposta inadeguata o erano stati intolleranti a  $\geq 1$  cDMARD; naïve ai biologici

<sup>4</sup> Pazienti che avevano una risposta inadeguata o erano stati intolleranti a  $\geq 1$  bDMARD; includendo almeno un inibitore TNF

<sup>5</sup> I più comuni cDMARD in associazione hanno incluso metotrexato, idrossiclorochina, leflunomide e sulfasalazina

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

#### Bassa attività di malattia e remissione

Una percentuale maggiore statisticamente significativa di pazienti trattati con Olumiant 4 mg rispetto al placebo o al MTX ha ottenuto la remissione, come stabilita mediante SDAI  $\leq 3.3$  e CDAI  $\leq 2.8$ , alle settimane 12 e 24 (Tabella 4).

In tutti e 4 gli studi, una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con Olumiant 4 mg rispetto al placebo o al MTX ha ottenuto una bassa attività di malattia o la remissione (DAS28- VES o DAS28-hsPCR  $\leq 3.2$  e DAS28-VES o DAS28-hsPCR  $< 2.6$ ) alle settimane 12 e 24.

Le percentuali maggiori di remissione rispetto al placebo sono state osservate fin dalla settimana 4. Includendo i dati da uno studio di estensione a lungo termine, la remissione e le basse percentuali di attività di malattia sono state mantenute per almeno 2 anni.

Tabella 4. Risposta, Remissione e Funzione fisica

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

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

Abbreviazioni: ADA = adalimumab; MTX = metotrexato; OLU = Olumiant; PBO = Placebo

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

† p ≤ 0,05; †† p ≤ 0,01; ††† p ≤ 0,001 vs. adalimumab

#### Risposta radiografica

L'effetto di Olumiant sulla progressione del danno articolare strutturale è stato valutato radiograficamente negli studi RA-BEGIN, RA-BEAM e RA-BUILD e stabilito utilizzando l'indice totale di Sharp modificato (mTSS) ed i suoi componenti, l'indice di erosione e di riduzione della rima articolare. Il trattamento con Olumiant 4 mg ha determinato un'inibizione statisticamente

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

Tabella 5. Alterazioni radiografiche

Studio	RA-BEGIN			RA-BEAM			RA-BUILD		
	pazienti MTX-naïve			pazienti MTX-IR			pazienti cDMARD-IR		
Gruppo di trattamento	MTX	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	PBO <sup>a</sup>	OLU 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg
<b>Indice totale Sharp modificato, variazione media rispetto al basale:</b>									
Settimana 24	0,61	0,39	0,29*	0,90	0,41***	0,33***	0,70	0,33*	0,15**
Settimana 52	1,02	0,80	0,40**	1,80	0,71***	0,60***			
<b>Indice di erosione, variazione media rispetto al basale:</b>									
Settimana 24	0,47	0,33	0,26*	0,61	0,29***	0,24***	0,47	0,30	0,11**
Settimana 52	0,81	0,55	0,34**	1,23	0,51***	0,42***			
<b>Indice di riduzione della rima articolare, variazione media rispetto al basale:</b>									
Settimana 24	0,14	0,06	0,03	0,29	0,12**	0,10**	0,23	0,03*	0,04*
Settimana 52	0,21	0,25	0,06	0,58	0,21***	0,19**			
<b>Percentuale di pazienti senza progressione radiografica<sup>b</sup>:</b>									
Settimana 24	68 %	76 %	81%**	70 %	81%***	83%***	74 %	72 %	80 %
Settimana 52	66 %	69 %	80%**	70 %	79%**	81%**			

Abbreviazioni: ADA = adalimumab; MTX = metotrexato; OLU = Olumiant; PBO = Placebo

<sup>a</sup> Dati con placebo alla settimana 52 ottenuti usando una estrapolazione lineare

<sup>b</sup> Assenza di progressione definita come una variazione del mTSS  $\leq 0$ .

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

#### Risposta relativa alla funzione fisica e risultati correlati alla salute

Il trattamento con Olumiant 4 mg, da solo o in associazione con cDMARD, ha determinato un significativo miglioramento della funzione fisica rispetto a tutti i comparatori (placebo, MTX, adalimumab), come misurato dalla HAQ-DI, a 12, 24 e 52 settimane. La percentuale di pazienti che hanno raggiunto un miglioramento clinicamente significativo (HAQ-DI  $\geq 0,30$ ) è stata anche maggiore con Olumiant rispetto al placebo o a MTX alla settimana 12 (Tabella 4). I miglioramenti sono stati osservati fin dalla Settimana 1 e, negli studi RA-BEGIN e RA-BEAM, sono stati mantenuti fino a 52 settimane.

Il trattamento con Olumiant 4 mg, da solo o in associazione con cDMARD, ha determinato un significativo miglioramento del dolore rispetto a tutti i comparatori (placebo, MTX, adalimumab), misurato su una scala analogica visiva 0-100, a 12 settimane. Una riduzione del dolore statisticamente significativa è stata osservata fin dalla Settimana 1 e, negli studi RA-BEGIN e RA-BEAM, è stata mantenuta fino a 52 settimane.

Negli studi RA-BEAM e RA-BUILD, il trattamento con Olumiant 4 mg ha determinato un miglioramento significativo della durata media e della severità della rigidità articolare mattutina rispetto al placebo o adalimumab valutato utilizzando le agende elettroniche giornalieri dei pazienti per 12 settimane.

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

#### Olumiant 4 mg vs. 2 mg

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

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

- Alla settimana 12: 234/251 (93%) pazienti che hanno continuato con 4 mg vs. 207/251 (82%) che hanno ridotto a 2 mg ( $p \leq 0,001$ )
- Alla settimana 24: 163/191 (85%) pazienti che hanno continuato con 4 mg vs. 144/189 (76%) che hanno ridotto a 2 mg ( $p \leq 0,05$ )
- Alla settimana 48: 57/73 (78%) pazienti che hanno continuato con 4 mg vs. 51/86 (59%) che hanno ridotto a 2 mg ( $p \leq 0,05$ )

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

#### Popolazione pediatrica

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

#### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

#### Assorbimento

Dopo somministrazione orale, baricitinib viene rapidamente assorbito con un valore  $t_{max}$  mediano di circa 1 ora (range 0,5 - 3,0 ore) ed una biodisponibilità assoluta di circa il 79% (CV = 3,94%).

L'assunzione di cibo ha portato ad una diminuzione dell'esposizione fino al 14%, ad una diminuzione della  $C_{max}$  fino al 18% e ad un ritardo della  $t_{max}$  di 0,5 ore. La somministrazione con il cibo non è stata associata ad un effetto clinicamente rilevante sull'esposizione.

#### Distribuzione

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

#### Biotrasformazione

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

#### Eliminazione

L'eliminazione renale è il principale meccanismo per la clearance di baricitinib, attraverso la filtrazione glomerulare e la secrezione attiva attraverso OAT3, Pgp, BCRP e MATE2-K. In uno studio di farmacologia clinica, circa il 75% della dose somministrata era eliminata nelle urine, mentre circa il 20% della dose era eliminata nelle feci. La clearance media apparente (CL/F) e l'emivita in pazienti con artrite reumatoide era di 9,42 L/ora (CV = 34,3%) e di 12,5 ore (CV = 27,4%), rispettivamente. La  $C_{max}$  e l'AUC allo stato stazionario sono 1,4 e 2,0 volte superiori, rispettivamente, nei soggetti con artrite reumatoide rispetto ai soggetti sani.

#### Compromissione renale

È stato osservato che la funzione renale influenza in modo significativo l'esposizione a baricitinib. I rapporti medi della AUC in pazienti con

compromissione renale lieve e moderata rispetto ai pazienti con funzione renale normale sono 1,41 (90% CI: 1,15 - 1,74) e 2,22 (90% CI: 1,81 - 2,73), rispettivamente. I rapporti medi della  $C_{max}$  nei pazienti con compromissione renale lieve e moderata rispetto ai pazienti con funzione renale normale sono 1,16 (90% CI: 0,92 - 1,45) e 1,46 (90% CI: 1,17 - 1,83), rispettivamente. Vedere paragrafo 4.2 per le raccomandazioni sulla dose.

#### Compromissione epatica

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

#### Pazienti anziani

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

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di baricitinib non sono ancora state stabilite in una popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2).

#### Altri fattori intrinseci

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

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

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

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

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Nucleo della compressa

- Cellulosa microcristallina
- Croscarmellosa sodica
- Magnesio stearato
- Mannitolo

#### Film di rivestimento

- Ferro ossido rosso (E172)

- Lecitina (di soia) (E322)
- Macrogol
- Polivinil alcool
- Talco
- Titanio diossido (E171)

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

Olumiant 2 mg compresse rivestite con film

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

Olumiant 4 mg copresse rivestite con film

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

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 Febbraio 2017

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

22 Novembre 2019

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

**Classe di rimborsabilità:** Classe H - Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - reumatologo, internista. (RNRL)

			Prezzo ex factory (IVA esclusa)	Prezzo al pubblico (IVA inclusa)
<b>Olumiant 4 mg</b>	28 cpr	A.I.C. N. 045260104/E	€ 660,21	€ 1.089,61
<b>Olumiant 4 mg</b>	84 cpr	A.I.C. N. 045260142/E	€ 1.980,64	€ 3.268,85
<b>Olumiant 2 mg</b>	28 cpr	A.I.C. N. 045260027/E	€ 660,21	€ 1.089,61