

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Olumiant 2 mg potahované tablety
Olumiant 4 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Olumiant 2 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje baricitinibum 2 mg.

Olumiant 4 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje baricitinibum 4 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Olumiant 2 mg potahované tablety

Světle růžové podlouhlé tablety 9,0 x 7,5 mm s vyraženým nápisem „Lilly“ na jedné straně a „2“ na druhé straně.

Olumiant 4 mg potahované tablety

Středně růžové kulaté tablety 8,5 mm s vyraženým nápisem „Lilly“ na jedné straně a „4“ na druhé straně.

Tablety mají na obou stranách prohloubenou část.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Olumiant je indikován k léčbě středně závažné až závažné aktivní revmatoidní artritidy u dospělých pacientů, kteří neodpovídali dostatečně na jedno nebo více chorobu modifikujících antirevmatik, nebo je netolerovali. Olumiant může být použit v monoterapii nebo v kombinaci s metotrexátem (viz body 4.4, 4.5 a 5.1 pro dostupné údaje o různých kombinacích).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena lékaři se zkušenostmi v diagnostice a léčbě revmatoidní artritidy.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Olumiant je 4 mg jednou denně. Dávka 2 mg jednou denně je vhodná pro pacienty ve věku ≥ 75 let a může být vhodná pro pacienty s chronickými nebo recidivujícími infekcemi v anamnéze. Dávku 2 mg jednou denně lze rovněž zvážit u pacientů, u kterých bylo

dosaženo trvalé kontroly aktivity onemocnění při dávce 4 mg jednou denně a u kterých přichází v úvahu snižování dávky (viz bod 5.1).

Léčba nesmí být zahájena u pacientů s absolutním počtem lymfocytů (ALC) nižším než $0,5 \times 10^9/l$, s absolutním počtem neutrofilů (ANC) nižším než $1 \times 10^9/l$ a u pacientů s hodnotou hemoglobinu nižší než 8 g/dl. Léčbu lze zahájit, jakmile se tyto hodnoty zvýší nad uvedené limity (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s clearance kreatininu od 30 do 60 ml/min je doporučená dávka 2 mg jednou denně. Použití přípravku Olumiant se nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu <30 ml/min (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou nebo středně závažnou poruchou jater není nutná úprava dávky. Použití přípravku Olumiant se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz bod 5.2).

Souběžné podávání s inhibitory OAT3

U pacientů léčených inhibitory transportérů organických aniontů 3 (OAT3) se silným inhibičním potenciálem, jako je např. probenecid, je doporučená dávka 2 mg jednou denně (viz bod 4.5).

Starší osoby

Klinické zkušenosti s pacienty ≥ 75 let jsou velmi omezené a u těchto pacientů je vhodná počáteční dávka 2 mg.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Olumiant u dětí a dospívajících ve věku od 0 do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Olumiant se má užívat jednou denně s jídlem nebo bez jídla a může se užívat v kteroukoli denní dobu.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Těhotenství (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Infekce

Podávání baricitinibu je v porovnání s placebem spojeno s vyšším výskytem infekcí, jako jsou např. infekce horních cest dýchacích (viz bod 4.8). U dosud neléčených pacientů byla u kombinace s metotrexátem v porovnání s baricitinibem v monoterapii pozorována zvýšená frekvence infekcí. U pacientů s aktivními, chronickými nebo recidivujícími infekcemi je nutno před zahájením léčby přípravkem Olumiant pečlivě zvážit její rizika a přínosy (viz bod 4.2). Dojde-li k vývoji infekce, musí být pacient pečlivě sledován, a pokud pacient neodpovídá na běžnou léčbu, je třeba léčbu přípravkem Olumiant dočasně přerušit. Léčba přípravkem Olumiant nesmí být znovu zahájena před odezněním infekce.

Tuberkulóza

Před zahájením léčby přípravkem Olumiant musí být u pacienta provedeno screeningové vyšetření na tuberkulózu (tbc). Přípravek Olumiant nesmí být podáván pacientům s aktivní tbc. U pacientů s dříve neléčenou latentní tbc je nutno před zahájením podávání přípravku Olumiant zvážit protituberkulózní léčbu.

Hematologické odchylky

Absolutní počet neutrofilů (ANC) $<1 \times 10^9/l$, absolutní počet lymfocytů (ALC) $<0,5 \times 10^9/l$ a hemoglobin $<8 \text{ g/dl}$ byly v klinických hodnoceních hlášeny u méně než 1 % pacientů. U pacientů s hodnotami ANC $<1 \times 10^9/l$, ALC $<0,5 \times 10^9/l$ nebo hemoglobinu $<8 \text{ g/dl}$ zjištěnými při běžné kontrole pacienta by léčba neměla být zahájena, nebo by měla být dočasně přerušena (viz bod 4.2).

U starších pacientů s revmatoidní artritidou je zvýšené riziko lymfocytózy. Byly hlášeny vzácné případy lymfoproliferativních poruch.

Reaktivace virů

V klinických studiích byly hlášeny případy reaktivace virů včetně herpetických virů (např. viru herpes zoster, herpes simplex) (viz bod 4.8). Herpes zoster byl hlášen častěji u pacientů ve věku ≥ 65 let, kteří byli předtím léčeni jak biologickými tak konvenčními DMARD. Pokud se u pacienta vyvine herpes zoster, měla by být léčba přípravkem Olumiant dočasně přerušena, až do odeznění epizody.

Před zahájením léčby přípravkem Olumiant je třeba provést screening virové hepatitidy v souladu s klinickými metodickými pokyny. Pacienti s prokázanou infekcí aktivní hepatitidou B nebo C byli z klinických hodnocení vyloučeni. Pacienti pozitivní na protilátky proti hepatitidě C, ale negativní na RNA viru hepatitidy C se mohli studie zúčastnit. Pacienti s protilátkami proti povrchovému antigenu hepatitidy B a s protilátkami proti core antigenu hepatitidy B, ale bez povrchového antigenu hepatitidy B, se rovněž mohli studie zúčastnit; tyto pacienti by měli být monitorováni na expresi DNA viru hepatitidy B (HBV). Je-li zjištěna DNA HBV, má být konzultován hepatolog, zda je odůvodněné přerušování léčby.

Očkování

U pacientů léčených baricitinibem nejsou dostupné žádné údaje o odpovědi na očkování živými vakcínami. Použití živých, atenuovaných vakcín během léčby přípravkem Olumiant či bezprostředně před ní se nedoporučuje. Doporučuje se, aby v souladu se současnými doporučeními pro imunizaci, byly před začátkem léčby přípravkem Olumiant, všem pacientům poskytnuty aktuální informace o všech očkováních.

Lipidy

U pacientů léčených baricitinibem bylo v porovnání s placebem hlášeno zvýšení parametřů krevních lipidů závislé na dávce (viz bod 4.8). Zvýšené hodnoty LDL cholesterolu poklesly po léčbě statiny na hodnoty před léčbou. Lipidové parametry by měly být hodnoceny přibližně za 12 týdnů po zahájení léčby přípravkem Olumiant a poté by pacienti měli být léčeni v souladu s mezinárodními klinickými metodickými pokyny pro hyperlipidémii. Vliv těchto zvýšení lipidových parametřů na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu nebyl stanoven.

Zvýšení jaterních aminotransferáz

Zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) na ≥ 5 násobek a ≥ 10 násobek horní meze normálu (ULN) byla v klinických hodnoceních hlášena u méně než 1 % pacientů. U dosud neléčených pacientů byla u kombinace s metotrexátem pozorována v porovnání s monoterapií baricitinibem zvýšená frekvence zvýšení jaterních aminotransferáz (viz bod 4.8). Pokud je při běžné péči o pacienta pozorováno zvýšení ALT nebo AST a je podezření na lékově navozenou poruchu jater, měl by být přípravek Olumiant dočasně vysazen až do doby, kdy bude tato diagnóza vyloučena.

Maligní onemocnění

Riziko maligních onemocnění včetně rizika lymfomu je u pacientů s revmatoidní artritidou zvýšené. Imunomodulační léčivé přípravky mohou riziko maligních onemocnění včetně rizika lymfomu

zvyšovat. Klinické údaje nejsou pro posouzení potenciálního výskytu maligních onemocnění po expozici baricitinibu dostatečné. Probíhají dlouhodobá hodnocení bezpečnosti.

Žilní tromboembolie

U pacientů, kteří dostávali baricitinib byly hlášeny případy hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE). Přípravek Olumiant má být používán s opatrností u pacientů, kteří mají rizikové faktory pro DVT/PE, jako jsou vyšší věk, obezita, anamnéza DVT/PE nebo u pacientů, u kterých je plánován chirurgický výkon a imobilizace. Pokud se vyskytnou klinické projevy DVT/PE, je třeba podávání přípravku Olumiant dočasně přerušit a co nejdříve zhodnotit zdravotní stav pacienta a nasadit odpovídající léčbu.

Laboratorní monitorování

Tabulka 1. Laboratorní stanovení a pokyny k monitorování

Laboratorní stanovení	Činnost	Pokyny k monitorování
Lipidové parametry	Pacienti by měli být léčeni v souladu s mezinárodními klinickými metodickými pokyny pro hyperlipidémii	Za 12 týdnů po zahájení léčby a poté v souladu s mezinárodními klinickými metodickými pokyny pro hyperlipidémii
Absolutní počet neutrofilů (ANC)	Léčba by měla být přerušena, pokud je ANC <1 x 10 ⁹ /l a může být znovu zahájena, když se ANC vrátí na vyšší než tuto hodnotu	Před zahájením léčby a po něm, v souladu s rutinním sledováním pacienta
Absolutní počet lymfocytů (ALC)	Léčba by měla být přerušena, pokud je ALC <0,5 x 10 ⁹ /l a může být znovu zahájena, když se ALC vrátí na vyšší než tuto hodnotu	
Hemoglobin (Hb)	Léčba by měla být přerušena, pokud je Hb <8 g/dl a může být znovu zahájena, když se Hb vrátí na vyšší než tuto hodnotu	
Jaterní transaminázy	Léčba by měla být dočasně přerušena, pokud je podezření na lékově navozenou poruchu jater	

Imunosupresivní léčivé přípravky

Kombinace s biologickými DMARD nebo jinými inhibitory Janusovy kinázy (JAK) se nedoporučuje, protože nelze vyloučit riziko aditivní imunosuprese. Údaje o použití baricitinibu se silnými imunosupresivy (např. azathioprinem, takrolimem, cyklosporinem) jsou omezené a při použití takových kombinací je nutná opatrnost (viz bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Imunosupresiva

Kombinace s biologickými DMARD nebo jinými JAK inhibitory nebyly zkoumány. Použití baricitinibu se silnými imunosupresivy, jako např. azathioprin, takrolimus, cyklosporin, jsou v

klinických hodnoceníh baricitinibu omezené a nelze vyloučit riziko aditivní imunosuprese (viz bod 4.4).

Možnost ovlivnění farmakokinetiky baricitinibu jinými léčivými přípravky

Transportéry

In vitro je baricitinib substrátem pro transportér organických aniontů (OAT) 3, P-glykoprotein (Pgp), protein rezistence rakoviny prsu (BCRP) a protein vícelékové a toxické extruze (MATE)2-K. V klinické farmakologické studii vedlo podávání probenecidu (inhibitoru OAT3 se silným inhibičním potenciálem) k přibližně 2násobnému zvýšení AUC_(0-∞) bez změny t_{max} či C_{max} baricitinibu. Proto je doporučená dávka u pacientů léčených inhibitory OAT3 se silným inhibičním potenciálem, jako je probenecid, 2 mg jednou denně (viz bod 4.2). S inhibitory OAT3 s nižším inhibičním potenciálem nebyla provedena žádná klinická farmakologická studie. Lékový prekurzor leflunomid se rychle přeměňuje na teriflunomid, který je slabý inhibitor OAT3, a proto může vést ke zvýšení expozice baricitinibem. Protože nebyly provedeny žádné studie, které by zkoumaly tyto interakce, je třeba opatrnosti v případě současného podávání leflunomidu nebo teriflunomidu s baricitinibem. Současné užívání inhibitorů OAT3 ibuprofenu a diklofenaku může vést ke zvýšené expozici baricitinibu, nicméně jejich potenciál inhibice OAT3 je ve srovnání s probenecidem nižší a neočekává se klinicky relevantní interakce. Současné podávání baricitinibu s cyklosporinem (inhibitorem Pgp/BCRP) nebo s metotrexátem (substrátem pro několik transportérů včetně OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 a MRP4) nevedlo k žádným klinicky významným účinkům na expozici baricitinibu.

Enzymy cytochromu P450

In vitro je baricitinib substrát enzymu cytochromu P450 (CYP)3A4, přestože je oxidací metabolizováno méně než 10 % dávky. V klinických farmakologických studiích nezpůsobilo současné podávání baricitinibu s ketokonazolem (silným inhibitorem CYP3A) žádný klinicky významný účinek na farmakokinetiku baricitinibu. Současné podávání baricitinibu s flukonazolem (středně silným inhibitorem CYP3A/CYP2C19/CYP2C9) nebo s rifampicinem (silným induktorem CYP3A) nevedlo k žádným klinicky významným změnám expozice baricitinibu.

Přípravky modifikující žaludeční pH

Zvýšení žaludečního pH omeprazolem nemělo klinicky významný účinek na expozici baricitinibu.

Možnost ovlivnění farmakokinetiky jiných léčivých přípravků baricitinibem

Transportéry

In vitro baricitinib není inhibitor OAT1, OAT2, OAT3, transportéru organických kationtů (OCT) 1, OCT2, OATP1B3, BCRP, MATE1 a MATE2-K při klinicky relevantních koncentracích. Baricitinib může být klinicky relevantní inhibitor OCT1, nicméně v současnosti nejsou známy selektivní substráty OCT1, u kterých by bylo možné předpovědět klinicky významné interakce. V klinických farmakologických studiích nebyly zjištěny žádné klinicky významné účinky na expozici, když byl baricitinib podáván souběžně s digoxinem (substrátem Pgp) či s metotrexátem (substrátem pro několik transportérů).

Enzymy cytochromu P450

V klinických farmakologických studiích nevedlo souběžné podávání baricitinibu se substráty CYP3A simvastatinem, ethinylestradiolem či levonorgestrellem k žádným klinicky významným změnám ve farmakokinetice těchto léčivých přípravků.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bylo prokázáno, že se signalizační dráha JAK/STAT účastní buněčné adheze a buněčné polarizace, které mohou ovlivnit časný vývoj zárodku. O použití baricitinibu u těhotných žen nejsou k dispozici dostatečné údaje. Ve studiích na zvířatech byla prokázána reprodukční toxicita (viz bod 5.3).

Baricitinib byl teratogenní u krys a králíků. Studie na zvířatech ukazují, že baricitinib může mít ve vyšších dávkách nežádoucí účinek na vývoj kostí *in utero*.

Olumiant je kontraindikován v těhotenství (viz bod 4.3). Ženy ve fertilním věku musí během léčby a alespoň 1 týden po skončení léčby používat spolehlivou antikoncepci. Pokud pacientka během léčby přípravkem Olumiant otěhotní, musí být rodiče informováni o potenciálním riziku pro plod.

Kojení

Není známo, zda jsou baricitinib nebo jeho metabolity vylučovány do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat ukazují, že je baricitinib vylučován do mléka (viz bod 5.3).

Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit a přípravek Olumiant by se neměl během kojení užívat. Při rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo přerušit léčbu přípravkem Olumiant, je nutno vzít v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu.

Fertilita

Studie na zvířatech naznačují, že léčba baricitinibem může v průběhu léčby snížit fertilitu žen, neměla však žádný účinek na mužskou spermatogenezi (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Olumiant nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky (adverse drug reaction -ADR) vyskytující se u ≥ 2 % pacientů léčených přípravkem Olumiant v monoterapii nebo v kombinaci s konvenčními syntetickými DMARD byly zvýšený LDL cholesterol (33,6 %), infekce horních cest dýchacích (14,7 %) a nauzea (2,8 %). Mezi infekcemi hlášenými při léčbě přípravkem Olumiant byl herpes zoster.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V klinických studiích bylo přípravkem Olumiant léčeno celkem 3 464 pacientů s revmatoidní artritidou, s celkovou expozicí 4 214 pacient-roků. Z nich mělo expozici přípravku Olumiant jeden rok nebo delší 2 166 pacientů. K vyhodnocení bezpečnosti přípravku Olumiant v porovnání s placebem po dobu až 16 týdnů po zahájení léčby bylo sumarizováno šest studií kontrolovaných placebem (997 pacientů s dávkou 4 mg jednou denně a 1 070 pacientů s placebem).

Tabulka 2. Nežádoucí reakce

Odhad frekvence: Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1 000$ až $< 1/100$).

Třída orgánového systému	Velmi časté	Časté	Méně časté
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích ^a	Herpes zoster, Herpes simplex ^b Gastroenteritis Infekce močových cest Pneumonie	
Poruchy krve a lymfatického systému		Trombocytóza >600 x 10 ⁹ /l ^c	Neutropenie <1 x 10 ⁹ /l ^c

Třída orgánového systému	Velmi časté	Časté	Méně časté
Poruchy metabolismu a výživy	Hypercholesterolemie ^c		Hypertriglyceridemie ^c
Gastrointestinální poruchy		Nauzea	
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení ALT ≥ 3 x ULN ^c	Zvýšení AST ≥ 3 x ULN ^c
Poruchy kůže a podkožní tkáň			Akné
Vyšetření			Zvýšení hmotnosti Zvýšení kreatinfosfokinázy >5 x ULN ^c

^a Společný termín (akutní sinusitis, epiglottitis, laryngitis, nasofaryngitis, orofaryngeální bolest, faryngitis, faryngotonsilitis, rhinitis, sinusitis, tonsilitis, tracheitis, infekce horních cest dýchacích).

^b Společný termín (herpetický ekzém, herpes simplex, oftalmický herpes simplex, orální herpes).

^c Zahrnuje změny zjištěné při laboratorním monitorování (viz text níže).

Popis vybraných nežádoucích reakcí

Nauzea

U dosud neléčených pacientů byla frekvence nauzey během 52 týdnů vyšší u kombinované léčby metotrexátem a přípravkem Olumiant (9,3 %) v porovnání se samotným metotrexátem (6,2 %) nebo samotným přípravkem Olumiant (4,4 %). Nauzea byla nejčastější během prvních 2 týdnů léčby.

Infekce

V kontrolovaných studiích byla po dobu až 16 týdnů incidence všech infekcí (výskyt ≥ 1 příhody na expozici 100 pacient-roků) 101 u přípravku Olumiant v porovnání s 83 ve skupině s placebem. Většina infekcí byla lehká až středně závažná. Ve studiích prováděných s oběma dávkami byly infekce po dobu až 16 týdnů hlášeny ve skupině se 4 mg u 31,9 % pacientů, ve skupině s 2 mg u 28,8 % pacientů a ve skupině s placebem u 24,1 % pacientů. Četnost hlášení ADR souvisejících s infekcemi byla u přípravku Olumiant v porovnání s placebem: Infekce horních cest dýchacích (14,7 % vs. 11,7 %), infekce močových cest (3,4 % vs. 2,7 %), gastroenteritis (1,6 % vs. 0,8 %), herpes simplex (1,8 % vs. 0,7 %) a herpes zoster (1,4 % vs. 0,4 %). U dosud neléčených pacientů byla frekvence infekcí horních cest dýchacích po dobu až 52 týdnů vyšší u kombinované léčby metotrexátem a přípravkem Olumiant (26,0 %) v porovnání se samotným metotrexátem (22,9 %) nebo samotným přípravkem Olumiant (22,0 %). Výskyt závažných infekcí u přípravku Olumiant (1,1 %) byl podobný jako u placeba (1,2 %). U přípravku Olumiant byly nejčastější závažné infekce herpes zoster a cellulitis. Výskyt závažných infekcí zůstal během dlouhodobé expozice stabilní. Celková incidence závažných infekcí byla v programu klinického hodnocení 3,2 na 100 pacient-roků.

Zvýšení jaterních aminotransferáz

V kontrolovaných studiích, po dobu do 16 týdnů, bylo zjištěno zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) ≥ 3 násobek horního limitu normálu (ULN) u 1,4 % a 0,8 % pacientů léčených přípravkem Olumiant, v porovnání s 1,0 % a 0,8 %, u pacientů léčených placebem. Ve většině případů bylo zvýšení jaterních aminotransferáz asymptomatické a přechodné.

U dosud neléčených pacientů měla kombinace přípravku Olumiant s potenciálně hepatotoxickými léčivými přípravky, jako je metotrexát, za následek zvýšenou frekvenci takových zvýšení. Po dobu až 52 týdnů byla frekvence zvýšení ALT a AST ≥ 3 násobek ULN vyšší u kombinované léčby metotrexátem a přípravkem Olumiant (7,5 % a 3,8 %) v porovnání s metotrexátem samotným (2,9 % a 0,5 %) či přípravkem Olumiant samotným (1,9 % a 1,3 %).

Vzorec a incidence zvýšení ALT/AST zůstaly v průběhu času stabilní, a to i v dlouhodobé následné rozšířené studii.

Zvýšení lipidů

Léčba baricitinibem byla spojena se zvýšením lipidových parametrů závislým na dávce, včetně celkového cholesterolu, triglyceridů, LDL cholesterolu a HDL cholesterolu. Nedošlo ke změně poměru LDL/HDL. Zvýšení bylo zjištěno ve 12 týdnech a poté zůstalo stabilní na vyšších hodnotách, než byly výchozí hodnoty, a to i v dlouhodobé následné rozšířené studii. V kontrolovaných studiích, po dobu do 16 týdnů, byly zjištěny následující četnosti výskytu u přípravku Olumiant vs. placebo:

- Zvýšený celkový cholesterol $\geq 5,17$ mmol/l: 49,1 % vs. 15,8 %
- Zvýšený LDL cholesterol $\geq 3,36$ mmol/l: 33,6 % vs. 10,3 %
- Zvýšený HDL cholesterol $\geq 1,55$ mmol/l: 42,7 % vs. 13,8 %
- Zvýšené triglyceridy $\geq 5,65$ mmol/l: 0,4 % vs. 0,5 %

Ve studiích prováděných s oběma dávkami po dobu až 16 týdnů byla závislost na dávce u zvýšeného celkového cholesterolu $\geq 5,17$ mmol/l hlášena ve skupině se 4 mg u 48,8 %, s 2 mg u 34,7 % a s placebem u 17,8 % pacientů.

Zvýšené hodnoty LDL cholesterolu poklesly po léčbě statiny na hodnoty před léčbou.

Kreatinfosfokináza (CPK)

V kontrolovaných studiích po dobu až 16 týdnů bylo zvýšení CPK časté. Významné zvýšení (>5 x ULN) nastalo u 0,8 % pacientů léčených přípravkem Olumiant a u 0,3 % pacientů léčených placebem. Závislost na dávce byla v 16 týdnech zjištěna u zvýšení CPK ≥ 5 x ULN ve skupině se 4 mg u 1,5 %, s 2 mg u 0,8 % a s placebem u 0,6 % pacientů. Ve většině případů byla přechodná a nevyžadovala přerušeni léčby. V klinických hodnoceních nebyly žádné potvrzené případy rhabdomyolýzy. Zvýšení CPK bylo zjištěno ve 4 týdnech a poté zůstalo stabilní na vyšších hodnotách, než byly výchozí hodnoty, a to i v dlouhodobé následné rozšířené studii.

Neutropenie

V kontrolovaných studiích došlo po dobu až 16 týdnů ke snížení počtu neutrofilů pod $1 \times 10^9/l$ u 0,3 % pacientů léčených přípravkem Olumiant v porovnání s 0 % pacientů léčených placebem. Nebyl žádný zřejmý vztah mezi sníženým počtem neutrofilů a výskytem závažných infekcí. V klinických studiích byla však léčba přerušena při hodnotách ANC $<1 \times 10^9/l$. Vzorec a incidence snížení neutrofilů zůstaly v průběhu času stabilní na nižší hodnotě, než byla výchozí hodnota, a to i v dlouhodobé následné rozšířené studii.

Trombocytóza

V kontrolovaných studiích došlo po dobu až 16 týdnů ke zvýšení počtu trombocytů nad $600 \times 10^9/l$ u 2,0 % pacientů léčených přípravkem Olumiant v dávce 4 mg v porovnání s 1,1 % pacientů léčených placebem. Nebyla pozorována žádná souvislost mezi zvýšeným počtem trombocytů a nežádoucími příhodami trombotické povahy. Vzorec a incidence zvýšení trombocytů zůstaly v průběhu času stabilní na vyšší hodnotě, než byla výchozí hodnota, a to i v dlouhodobé následné rozšířené studii.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V klinických hodnoceních byly podávány jednotlivé dávky do 40 mg a opakované dávky do 20 mg denně po dobu 10 dnů bez výskytu toxicity, která by vedla ke snížení dávky. Nežádoucí příhody byly srovnatelné s nežádoucími příhodami při nižších dávkách a nebyla zjištěna žádná specifická toxicita. Farmakokinetické údaje po jediné dávce 40 mg u zdravých dobrovolníků ukazují, že více než 90 % podané dávky se zpravidla vyloučí během 24 hodin. V případě předávkování se doporučuje, aby byl

pacient monitorován z hlediska známek a příznaků nežádoucích účinků. Pacienti, u kterých se vyvinou nežádoucí účinky, mají být odpovídajícím způsobem léčeni.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Selektivní imunosupresiva, ATC kód: L04AA37

Mechanismus účinku

Baricitinib je selektivní a reverzibilní inhibitor Janusovy kinázy (JAK)1 a JAK2. V analýzách izolovaných enzymů způsoboval baricitinib inhibici aktivity JAK1, JAK2, tyrosinkinázy 2 a JAK3 s hodnotami IC₅₀ 5,9; 5,7; 53 resp. >400 nM.

Janusovy kinázy (JAK) jsou enzymy, které přenášejí intracelulární signály z receptorů na povrchu buňky pro řadu cytokinů a růstových faktorů, účastnících se hematopoezy, zánětlivých a imunitních funkcí. V intracelulární signální dráze JAK fosforylují a aktivují snímače signálů a aktivátory transkripce (STAT), které aktivují expresi genů v buňce. Baricitinib moduluje tyto signální dráhy částečnou inhibicí enzymatické aktivity JAK1 a JAK2 a tím snižuje fosforylaci a aktivaci STAT.

Farmakodynamické účinky

Inhibice fosforylace STAT3 indukovaná IL-6

Podání baricitinibu vedlo k na dávce závislé inhibici fosforylace STAT3 indukované IL-6, v plné krvi zdravých subjektů, přičemž maximální inhibice byla zjištěna po 2 hodinách po podání, a k návratu k inhibici blízké výchozímu stavu došlo do 24 hodin.

Imunoglobuliny

Průměrné hodnoty IgG, IgM a IgA v séru se do 12 týdnů po zahájení léčby přípravkem Olumiant snížily a zůstaly stabilní na nižších hodnotách než výchozích v průběhu nejméně 104 týdnů. U většiny pacientů byly změny imunoglobulinů v rozmezí normálních referenčních hodnot.

Lymfocyty

Průměrný absolutní počet lymfocytů se do 1 týdne po zahájení léčby přípravkem Olumiant zvýšil, do týdne 24 se navrátil k výchozí hodnotě a poté zůstal stabilní v průběhu nejméně 104 týdnů. U většiny pacientů byly změny počtu lymfocytů v rozmezí normálních referenčních hodnot.

C-reaktivní protein

U pacientů s revmatoidní artritidou byl pozorován pokles C-reaktivního proteinu (CRP) v séru již za 1 týden po zahájení léčby přípravkem Olumiant a zůstal zachován po dobu léčby.

Kreatinin

Baricitinib způsobil po dvou týdnech léčby průměrné zvýšení hladin kreatininu v séru o 3,8 μmol/l v porovnání s placebem, po kterém zůstaly po dobu až 104 týdnů léčby hladiny stabilní. To mohlo být v důsledku inhibice sekrece kreatininu v renálních tubulech způsobené baricitinibem. Následkem toho mohou být odhadované hodnoty glomerulární filtrace založené na měření koncentrace kreatininu v séru mírně snížené, aniž by ve skutečnosti došlo ke snížení renálních funkcí nebo k výskytu nežádoucích účinků postihujících ledviny.

Studie s vakcínami

Vliv baricitinibu na imunitní odpověď po podání neživé vakcíny byl hodnocen u 106 pacientů s RA stabilně léčených 2 nebo 4 mg baricitinibu, kteří dostali inaktivovanou vakcínu proti pneumokokovému onemocnění nebo tetanu. Většina těchto pacientů (n = 94) byla současně léčena metotrexátem. Z celkové populace vedla pneumokoková vakcinace k uspokojivé IgG imunitní odpovědi u 68,0 %

(95 % CI: 58,4 %, 76,2 %) pacientů. U 43,1 % (95 % CI: 34,0 %, 52,8 %) pacientů bylo dosaženo uspokojivé IgG imunitní odpovědi na vakcinaci proti tetanu.

Klinická účinnost

Účinnost a bezpečnost přípravku Olumiant podávaného jednou denně byly hodnoceny ve 4 randomizovaných dvojité zaslepených multicentrických studiích fáze III u pacientů se středně závažnou až závažnou aktivní revmatoidní artritidou diagnostikovanou v souladu s kritérii ACR/EULAR 2010 (viz tabulku 3). K účasti byli způsobilí pacienti starší 18 let. Ve výchozím stavu byla vyžadována přítomnost alespoň 6 bolestivých a 6 oteklých kloubů. Všichni pacienti, kteří dokončili účast v těchto studiích, byli způsobilí k zařazení do dlouhodobé následné rozšířené studie s pokračující léčbou v trvání až 4 let.

Studie RA-BEGIN u pacientů dříve neléčených MTX byla podpůrná pro cílovou populaci pacientů s nedostatečnou odpovědí na jiná DMARD nebo netoleranci k ostatním DMARD (bod 4.1).

Tabulka 3. Souhrn klinického hodnocení

Název studie (trvání)	Populace (počet)	Léčebná ramena	Souhrn hlavních výsledných ukazatelů
RA-BEGIN (52 týdnů)	Dosud neléčení MTX ¹ (584)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg jednou denně • Olumiant 4 mg jednou denně + MTX • MTX 	<ul style="list-style-type: none"> • Primární cílový ukazatel: ACR20 v týdnu 24 • Fyzické funkce (HAQ-DI) • Rentgenologická progresse (mTSS) • Nízká aktivita onemocnění a remise (SDAI)
RA-BEAM (52 týdnů)	MTX-IR ² (1305)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg jednou denně • Adalimumab 40 mg s.c. jednou za 2 týdny • Placebo <p>Všichni pacienti se základní léčbou MTX</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primární cílový ukazatel: ACR20 v týdnu 12 • Fyzické funkce (HAQ-DI) • Rentgenologická progresse (mTSS) • Nízká aktivita onemocnění a remise (SDAI) • Ranní ztuhlost kloubů
RA-BUILD (24 týdnů)	cDMARD-IR ³ (684)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg jednou denně • Olumiant 2 mg jednou denně • Placebo <p>Se základní léčbou cDMARD⁵, pokud mají při vstupu do studie stabilní dávku cDMARD</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primární cílový ukazatel: ACR20 v týdnu 12 • Fyzické funkce (HAQ-DI) • Nízká aktivita onemocnění a remise (SDAI) • Rentgenologická progresse (mTSS) • Ranní ztuhlost kloubů
RA-BEACON (24 týdnů)	TNF-IR ⁴ (527)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg jednou denně • Olumiant 2 mg jednou denně • Placebo <p>Se základní léčbou cDMARDs⁵</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primární cílový ukazatel: ACR20 v týdnu 12 • Fyzické funkce (HAQ-DI) • Nízká aktivita onemocnění a remise (SDAI)

Zkratky: QD = jednou denně; Q2W = jednou za 2 týdny; s.c. = podkožně; ACR = American College of Rheumatology; SDAI = Zjednodušený index aktivity onemocnění; HAQ-DI = Dotazník zhodnocení zdravotního stavu-index zneschopnění; mTSS = modifikované celkové Sharpovo skóre

¹ Pacienti, kteří dostali méně než 3 dávky metotrexátu (MTX); dosud neléčení jinými konvenčními nebo biologickými DMARD

² Pacienti s nedostatečnou odpovědí na MTX (+/- jiné cDMARD); dosud neléčení biologickými přípravky

³ Pacienti s nedostatečnou odpovědí na ≥ 1 cDMARD nebo s jejich nesnášenlivostí; dosud neléčení biologickými přípravky

⁴ Pacienti s nedostatečnou odpovědí na ≥ 1 bDMARD nebo s jejich nesnášenlivostí; včetně alespoň jednoho inhibitoru TNF

⁵ Nejčastější souběžně podávané cDMARD včetně MTX, hydroxychlorochinu, leflunomidu a sulfasalazinu

Klinická odpověď

Ve všech studiích měli pacienti léčení přípravkem Olumiant 4 mg jednou denně ve 12 týdnech statisticky významně lepší odpověď ACR20, ACR50 a ACR70 v porovnání s placebem, MTX nebo adalimumabem (viz tabulku 4). Doba do nástupu účinku byla rychlá ve všech ukazatelích s významně lepší odpovědí pozorovanou už v týdnu 1. Byly pozorovány případy nepřetržité a dlouhodobé odpovědi, s odpověďmi ACR20/50/70 zachovanými po dobu alespoň 2 let, včetně dlouhodobé následné rozšířené studie.

Léčba přípravkem Olumiant 4 mg, samotným nebo v kombinaci s cDMARD, vedla v porovnání s placebem nebo s monoterapií MTX k významnému zlepšení u všech jednotlivých složek ACR včetně bolestivých a oteklých kloubů, celkového hodnocení pacientem a lékařem, HAQ-DI, hodnocení bolesti a CRP. Ve studii RA-BEAM vedla léčba přípravkem Olumiant v porovnání s adalimumabem k významnému zlepšení v celkovém hodnocení pacientem a lékařem, HAQ-DI, hodnocení bolesti a CRP v týdnu 12, 24 a 52.

V placebem kontrolovaných studiích, ve kterých nebyl vyžadován MTX, 501 subjektů randomizovaných na baricitinib 2 mg nebo 4 mg dostávalo MTX jako základní léčbu a 303 dostávalo konvenční DMARD jiné než MTX (přibližně polovina s MTX a polovina bez MTX). Nejčastějším souběžně podávaným DMARD byl u těchto subjektů MTX (79 % pacientů), hydroxychlorochin (19 %), leflunomid (11 %) a sulfasalazin (9 %). Nebyly pozorovány žádné relevantní rozdíly, co se týká účinnosti a bezpečnosti v podskupinách definovaných typy souběžně podávaných DMARD použitých v kombinaci s baricitinibem.

Remise a nízká aktivita onemocnění

Remise definované hodnotou SDAI $\leq 3,3$ a CDAI $\leq 2,8$ dosáhl v týdnu 12 a 24 v porovnání s placebem nebo MTX statisticky významně vyšší podíl pacientů léčených přípravkem Olumiant 4 mg (tabulka 4).

Ve všech 4 studiích bylo dosaženo nízké aktivity onemocnění nebo remise (DAS28-ESR nebo DAS28-hsCRP $\leq 3,2$ a DAS28-ESR nebo DAS28-hsCRP $< 2,6$) v týdnu 12 a 24 v porovnání s placebem nebo MTX u významně vyššího podílu pacientů léčených přípravkem Olumiant 4 mg.

Vyšší výskyt remise v porovnání s placebem byl pozorován již v týdnu 4. Při zahrnutí údajů z dlouhodobé následné rozšířené studie byly remise a nízká aktivita onemocnění zachovány po dobu alespoň 2 let.

Tabulka 4: Odpověď, remise a fyzické funkce

Studie	RA-BEGIN Pacienti dříve neléčení MTX			RA-BEAM Pacienti MTX-IR			RA-BUILD Pacienti cDMARD-IR			RA-BEACON Pacienti TNF-IR		
	MTX	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	PBO	OLU 4 mg	ADA 40 mg Q2W	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:												
Týden 12	59 %	79 % ^{***}	77 % ^{***}	40 %	70 % ^{***†}	61 % ^{***}	39 %	66 % ^{***}	62 % ^{***}	27 %	49 % ^{***}	55 % ^{***}
Týden 24	62 %	77 % ^{**}	78 % ^{***}	37 %	74 % ^{***†}	66 % ^{***}	42 %	61 % ^{***}	65 % ^{***}	27 %	45 % ^{***}	46 % ^{***}
Týden 52	56 %	73 % ^{***}	73 % ^{***}		71 % ^{††}	62 %						
ACR50:												
Týden 12	33 %	55 % ^{***}	60 % ^{***}	17 %	45 % ^{***†}	35 % ^{***}	13 %	33 % ^{***}	34 % ^{***}	8 %	20 % ^{**}	28 % ^{***}
Týden 24	43 %	60 % ^{**}	63 % ^{***}	19 %	51 % ^{***}	45 % ^{***}	21 %	41 % ^{***}	44 % ^{***}	13 %	23 % [*]	29 % ^{***}
Týden 52	38 %	57 % ^{***}	62 % ^{***}		56 % [†]	47 %						
ACR70:												
Týden 12	16 %	31 % ^{***}	34 % ^{***}	5 %	19 % ^{***†}	13 % ^{***}	3 %	18 % ^{***}	18 % ^{***}	2 %	13 % ^{***}	11 % ^{**}
Týden 24	21 %	42 % ^{***}	40 % ^{***}	8 %	30 % ^{***†}	22 % ^{***}	8 %	25 % ^{***}	24 % ^{***}	3 %	13 % ^{***}	17 % ^{***}
Týden 52	25 %	42 % ^{***}	46 % ^{***}		37 %	31 %						
DAS28-hsCRP ≤3,2:												
Týden 12	30 %	47 % ^{***}	56 % ^{***}	14 %	44 % ^{***†}	35 % ^{***}	17 %	36 % ^{***}	39 % ^{***}	9 %	24 % ^{***}	32 % ^{***}
Týden 24	38 %	57 % ^{***}	60 % ^{***}	19 %	52 % ^{***}	48 % ^{***}	24 %	46 % ^{***}	52 % ^{***}	11 %	20 % [*]	33 % ^{***}
Týden 52	38 %	57 % ^{***}	63 % ^{***}		56 % [†]	48 %						
DAS28-ESR ≤3,2:												
Týden 12	15 %	21 %	34 % ^{***}	7 %	24 % ^{***}	21 % ^{***}	7 %	21 % ^{***}	22 % ^{***}	4 %	13 % ^{**}	12 % ^{**}
Týden 24	23 %	36 % ^{**}	39 % ^{***}	10 %	32 % ^{***}	34 % ^{***}	10 %	29 % ^{***}	32 % ^{***}	7 %	11 %	17 % ^{**}
Týden 52	27 %	36 %	45 % ^{***}		39 %	36 %						
SDAI ≤3,3:												
Týden 12	6 %	14 % [*]	20 % ^{***}	2 %	8 % ^{***}	7 % ^{***}	1 %	9 % ^{***}	9 % ^{***}	2 %	2 %	5 %
Týden 24	10 %	22 % ^{**}	23 % ^{***}	3 %	16 % ^{***}	14 % ^{***}	4 %	17 % ^{***}	15 % ^{***}	2 %	5 %	9 % ^{**}
Týden 52	13 %	25 % ^{**}	30 % ^{***}		23 %	18 %						
CDAI ≤2,8:												
Týden 12	7 %	14 % [*]	19 % ^{***}	2 %	8 % ^{***}	7 % ^{**}	2 %	10 % ^{***}	9 % ^{***}	2 %	3 %	6 %
Týden 24	11 %	21 % ^{**}	22 % ^{**}	4 %	16 % ^{***}	12 % ^{***}	4 %	15 % ^{***}	15 % ^{***}	3 %	5 %	9 % [*]
Týden 52	16 %	25 % [*]	28 % ^{**}		22 %	18 %						
Minimální klinicky významný rozdíl v HAQ-DI (snížení skóre HAQ-DI o ≥0,30):												
Týden 12	60 %	81 % ^{***}	77 % ^{***}	46 %	68 % ^{***}	64 % ^{***}	44 %	60 % ^{***}	56 % ^{**}	35 %	48 % [*]	54 % ^{***}
Týden 24	66 %	77 % [*]	74 %	37 %	67 % ^{***†}	60 % ^{***}	37 %	58 % ^{***}	55 % ^{***}	24 %	41 % ^{***}	44 % ^{***}
Týden 52	53 %	65 % [*]	67 % ^{**}		61 %	55 %						

Poznámka: Podíly respondérů z pacientů původně randomizovaných k léčbě (N) ve všech časových bodech.

Pacienti, kteří léčbu přerušili nebo dostali záchrannou léčbu, byli poté považováni za non-respondéry.

Zkratky: ADA = adalimumab; MTX = metotrexát; OLU = Olumiant; PBO = placebo

* p ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p ≤ 0,001 vs. placebo (vs. MTX ve studii RA-BEGIN)

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

Rentgenologická odpověď

Účinek přípravku Olumiant na progresi strukturálního poškození kloubů byl ve studiích RA-BEGIN, RA-BEAM a RA-BUILD hodnocen rentgenologicky a posouzen pomocí celkového Sharpova skóre (mTSS) a jeho komponent, skóre erozí a skóre zúžení kloubní štěrbiny.

Léčba přípravkem Olumiant 4 mg měla za následek statisticky významnou inhibici progresu strukturálního poškození kloubů (tabulka 5). Analýzy skóre erozí a zúžení kloubní štěrbiny odpovídaly celkovým skóre. Podíl pacientů bez rentgenologické progresy (změna mTSS ≤ 0) byl v týdnu 24 a 52 v porovnání s placebem významně vyšší u přípravku Olumiant 4 mg.

Tabulka 5. Rentgenologické změny

Studie	RA-BEGIN			RA-BEAM			RA-BUILD		
	Pacienti dříve neléčení MTX			Pacienti MTX-IR			Pacienti cDMARD-IR		
Léčebná skupina	MTX	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	PBO ^a	OLU 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg
Modifikované celkové Sharpovo skóre, průměrná změna od výchozího stavu:									
Týden 24	0,61	0,39	0,29*	0,90	0,41***	0,33***	0,70	0,33*	0,15**
Týden 52	1,02	0,80	0,40**	1,80	0,71***	0,60***			
Skóre erozí, průměrná změna od výchozího stavu:									
Týden 24	0,47	0,33	0,26*	0,61	0,29***	0,24***	0,47	0,30	0,11**
Týden 52	0,81	0,55	0,34**	1,23	0,51***	0,42***			
Skóre zúžení kloubní štěrbiny, průměrná změna od výchozího stavu:									
Týden 24	0,14	0,06	0,03	0,29	0,12**	0,10**	0,23	0,03*	0,04*
Týden 52	0,21	0,25	0,06	0,58	0,21***	0,19**			
Podíl pacientů bez rentgenologické progresy^b:									
Týden 24	68 %	76 %	81 %**	70 %	81 %***	83 %***	74 %	72 %	80 %
Týden 52	66 %	69 %	80 %**	70 %	79 %**	81 %**			

Zkratky: ADA = adalimumab; MTX = metotrexát; OLU = Olumiant; PBO = placebo

^a Údaje o placebu v týdnu 52 odvozené pomocí lineární extrapolace

^b Bez progresy definováno jako změna mTSS ≤ 0 .

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

Odpověď fyzických funkcí a výsledky související se zdravotním stavem

Léčba přípravkem Olumiant 4 mg samotným nebo v kombinaci s cDMARD vedla podle měření indexem HAQ-DI v týdnu 12, 24 a 52 k významnému zlepšení fyzických funkcí v porovnání se všemi komparátory (placebem, MTX, adalimumabem). Podíl pacientů, u kterých bylo v týdnu 12 dosaženo klinicky významného zlepšení (HAQ-DI $\geq 0,30$), byl rovněž vyšší u přípravku Olumiant v porovnání s placebem nebo MTX (tabulka 4). Zlepšení bylo zjištěno již v týdnu 1 a ve studiích RA-BEGIN a RA-BEAM bylo zachováno po dobu až 52 týdnů.

Léčba přípravkem Olumiant 4 mg samotným nebo v kombinaci s cDMARD vedla v týdnu 12 podle měření na vizuální analogové škále 0-100 ke zlepšení bolesti v porovnání se všemi komparátory (placebem, MTX, adalimumabem). Statisticky významné snížení bolesti bylo zjištěno již v týdnu 1 a ve studiích RA-BEGIN a RA-BEAM bylo zachováno po dobu až 52 týdnů.

Ve studiích RA-BEAM a RA-BUILD vedla léčba přípravkem Olumiant 4 mg k významnému zlepšení průměrného trvání a závažnosti ranní ztuhlosti kloubů v porovnání s placebem nebo adalimumabem, jak byly hodnoceny pomocí denních záznamů v elektronických denících pacientů po dobu 12 týdnů.

Ve všech studiích hlásili pacienti léčení přípravkem Olumiant zlepšení v kvalitě života hlášené pacientem, měřené pomocí stručného formuláře - Short Form (36) dotazníku o zdravotním stavu - Health Survey (SF-36) skóre fyzické komponenty - Physical Component Score a únavy měřené pomocí funkčního hodnocení léčby chronického onemocnění - skóre únavy - Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score (FACIT-F).

Olumiant 4 mg vs. 2 mg

Rozdíly v účinnosti mezi dávkou 4 mg a 2 mg byly nejpatrnější v populaci bDMARD-IR (RA-BEACON), u které bylo statisticky významné zlepšení komponent indexu ACR - počtu oteklých kloubů, počtu bolestivých kloubů a FW - zjištěno u přípravku Olumiant 4 mg v porovnání s placebem v týdnu 24, ale nikoli u přípravku Olumiant 2 mg v porovnání s placebem. Kromě toho byl nástup účinku ve studii RA-BEACON i ve studii RA-BUILD rychlejší a stupeň účinku byl obvykle vyšší ve skupinách s dávkou 4 mg v porovnání s 2 mg.

V dlouhodobé následné rozšířené studii byli pacienti ze studií RA-BEAM, RA-BUILD a RA-BEACON, u kterých bylo dosaženo nízké aktivity onemocnění nebo remise ($CDAI \leq 10$) po alespoň 15 měsících léčby přípravkem Olumiant 4 mg jednou denně, znovu randomizováni dvojitě zaslepeným způsobem v poměru 1:1 k pokračování s dávkou 4 mg jednou denně nebo ke snížení dávky na 2 mg jednou denně. U většiny pacientů zůstala zachována nízká aktivita onemocnění nebo remise podle skóre CDAI:

- V týdnu 12: 234/251 (93 %) s pokračováním v dávce 4 mg vs. 207/251 (82 %) se snížením dávky na 2 mg ($p \leq 0,001$)
- V týdnu 24: 163/191 (85 %) s pokračováním v dávce 4 mg vs. 144/189 (76 %) se snížením dávky na 2 mg ($p \leq 0,05$)
- V týdnu 48: 57/73 (78 %) s pokračováním v dávce 4 mg vs. 51/86 (59 %) se snížením dávky na 2 mg ($p \leq 0,05$)

U většiny pacientů, u kterých po snížení dávky nezůstala zachována nízká aktivita onemocnění nebo remise, mohlo být znovu dosaženo kontroly onemocnění po opětovném zvýšení dávky na 4 mg.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Olumiant u jedné či více podskupin pediatrické populace s chronickou idiopatickou artritidou (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání baricitinibu v terapeutickém rozmezí dávky bylo pozorováno zvýšení systémové expozice závislé na dávce. FK baricitinibu je v čase lineární.

Absorpce

Po perorálním podání je baricitinib rychle vstřebán s mediánem t_{max} přibližně 1 hodina (rozsah 0,5-3,0 hod.) a s absolutní biodostupností přibližně 79 % ($CV = 3,94$ %). Požití potravy vedlo ke snížení expozice až o 14 %, snížení C_{max} až o 18 % a zpoždění t_{max} o 0,5 hodiny. Podání s jídlem nebylo spojeno s klinicky významným účinkem na expozici.

Distribuce

Střední distribuční objem po podání v intravenózní infuzi byl 76 l, což ukazuje na distribuci baricitinibu do tkání. Na plazmatické bílkoviny se váže přibližně 50 % baricitinibu.

Biotransformace

Metabolismus baricitinibu je zprostředkován CYP3A4, přičemž biotransformací prochází méně než 10 % dávky. V plazmě není kvantifikovatelný žádný metabolit. V klinické farmakologické studii byl baricitinib vylučován hlavně jako nezměněné aktivní substance v moči (69 %) a ve stolici (15 %) a identifikovány byly pouze 4 méně významné oxidativní metabolity (3 v moči; 1 ve stolici), které představují přibližně 5 %, resp. 1 % dávky. *In vitro* je baricitinib substrátem pro CYP3A4, OAT3, Pgp, BCRP a MATE2-K a může být klinicky relevantním inhibitorem transportéru OCT1 (viz

bod 4.5). Baricitinib není inhibítozem transportérů OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 a MATE2-K při klinicky relevantních koncentracích.

Eliminace

Eliminace ledvinami je hlavním mechanismem clearance baricitinibu glomerulární filtrací a aktivní sekrecí pomocí OAT3, Pgp, BCRP a MATE2-K. V klinické farmakologické studii bylo vyloučeno přibližně 75 % podané dávky v moči a 20 % dávky bylo vyloučeno ve stolici. Střední zjevná clearance (CL/F) a poločas u pacientů s revmatoidní artritidou byly 9,42 l/hod. (CV = 34,3 %), resp. 12,5 hod. (CV = 27,4 %). C_{max} a AUC v ustáleném stavu jsou u subjektů s revmatoidní artritidou v porovnání se zdravými subjekty 1,4násobně, resp. 2,0násobně vyšší.

Porucha funkce ledvin

Bylo zjištěno, že funkce ledvin významně ovlivňuje expozici baricitinibu. Střední poměr AUC u pacientů s lehkou až středně závažnou poruchou funkce ledvin k pacientům s normální funkcí ledvin je 1,41 (90 % CI: 1,15-1,74), resp. 2,22 (90 % CI: 1,81-2,73). Střední poměr C_{max} u pacientů s lehkou až středně závažnou poruchou funkce ledvin k pacientům s normální funkcí ledvin je 1,16 (90% CI: 0,92-1,45), resp. 1,46 (90% CI: 1,17-1,83). Doporučené dávky jsou uvedeny v bodě 4.2.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou nebo středně závažnou poruchou funkce jater není žádný klinicky významný vliv na FK baricitinibu. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater nebylo použito baricitinibu zkoumáno.

Starší osoby

Věk ≥ 65 let nebo ≥ 75 let neměl žádný vliv na expozici baricitinibu (C_{max} a AUC).

Pediatrická populace

Bezpečnost, účinnost a farmakokinetika baricitinibu nebyly dosud u pediatrické populace stanoveny (viz bod 4.2).

Další vnitřní faktory

Tělesná hmotnost, pohlaví, rasa a etnický původ neměly na FK baricitinibu klinicky významný vliv. Průměrné vlivy vnitřních faktorů na FK parametry (AUC a C_{max}) byly obecně v mezích FK variability baricitinibu mezi subjekty. Proto není na základě těchto faktorů u pacienta nutná žádná úprava dávky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané z konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, genotoxicity a hodnocení karcinogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko u člověka.

Snížení počtu lymfocytů, eosinofilů a basofilů a také lymfoidní deplece v orgánech/tkáních imunitního systému byly pozorovány u myši, potkanů a psů. Oportunní infekce související s demodikózou (prašivina) byly pozorovány u psů při expozici přibližně 7krát vyšší, než je expozice u lidí. Snížení parametrů erytrocytů bylo pozorováno u myši, potkanů a psů při expozici přibližně 6-36krát vyšší, než je expozice u lidí. Degenerace sternální růstové ploténky byla v nízké incidenci pozorována u některých psů a také u kontrolních zvířat, ale se závislostí dávka-účinek co se týká závažnosti. V současné době není známo, zda je to klinicky významné.

Ve studiích reprodukční toxicity u potkanů a králíků bylo zjištěno, že baricitinib snižoval růst/hmotnost plodů a způsoboval malformace skeletu (při expozici přibližně 10krát, resp. 39krát

vyšší, než je expozice u lidí). Při expozicích 2krát vyšších, než je expozice u lidí, nebyly na základě AUC pozorovány žádné nežádoucí účinky na plod.

V kombinované studii fertility u potkaních samců/samic snižoval baricitinib celkovou reprodukční výkonnost (snížené ukazatele fertility a oplodnění). U potkaních samic došlo ke snížení počtu corpora lutea a míst implantace, zvýšení preimplantačních ztrát a/nebo nežádoucích účinků na nitroděložní přežití zárodků. Protože nebyly zjištěny žádné účinky na spermatogenezi (hodnocené histopatologicky) či na cílové ukazatele týkající se spermatu/spermií, byla snížená reprodukční výkonnost pravděpodobně důsledkem účinků na samice.

Baricitinib byl zjištěn v mléku kojících potkaních samic. Ve studii prenatalního a postnatálního vývoje byly pozorovány snížená hmotnost mláďat a snížené postnatální přežití při expozici 4krát, resp. 21krát vyšší, než je expozice u lidí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádra tablet

- mikrokrystalická celulóza,
- sodná sůl kroskarmelózy
- magnesium-stearát
- mannitol

Potah

- červený oxid železitý (E172)
- sójový lecithin (E322)
- makrogol
- polyvinylalkohol
- mastek
- oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PE/PCTFE/Al blistry v krabičkách po 14, 28, 35, 56, 84 nebo 98 potahovaných tabletách.

PVC/Al/orientované polyamidové - Al perforované jednodávkové blistry v krabičkách po 28 x 1 nebo 84 x 1 potahovaných tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Olumiant 2 mg potahované tablety

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 potahované tablety

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 PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. února 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Olumiant na trh v jednotlivých členských státech se musí držitel rozhodnutí o registraci dohodnout s národním regulačním úřadem na obsahu a podobě edukačních materiálů, včetně způsobu komunikace, distribuci a dalších aspektech programu.

Hlavním cílem programu je informovat lékaře předepisující přípravek o rizicích spojených s jeho užíváním a zdůraznit specifická opatření k minimalizaci rizik, která mají být učiněna před léčbou a během léčby přípravkem Olumiant.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek Olumiant uveden na trh, všichni lékaři předepisující přípravek Olumiant obdrželi edukační materiál, který bude obsahovat:

- Souhrn údajů o přípravku
- Příbalovou informaci včetně karty pacienta
- Instrukce pro zdravotnické pracovníky, jak správně vzdělat pacienta
- Rezervní karty pacienta

Instrukce pro zdravotnické pracovníky musí obsahovat následující klíčová sdělení:

- Olumiant zvyšuje potenciální riziko infekcí. Pacienti musí neodkladně vyhledat lékařskou pomoc, objeví-li se u nich známky nebo příznaky infekce.
- užívání přípravku Olumiant se má přerušit v případě infekce virem herpes zoster nebo při jakékoli jiné infekci špatně odpovídající na běžnou léčbu, a to do doby, než infekce odezní. Pacienti nesmí být očkováni živými atenuovanými vakcínami krátce před nebo během léčby přípravkem Olumiant.
- předpisující lékaři mají před započítím léčby přípravkem Olumiant provést vyšetření na virovou hepatitidu. Rovněž je třeba vyloučit aktivní tuberkulózu.
- u pacientů užívajících přípravek Olumiant se objevuje hyperlipidémie. Předpisující lékaři mají u pacientů monitorovat hodnoty lipidů, a pokud je zjištěna hyperlipidémie, stav řešit.
- přípravek Olumiant je kontraindikován v těhotenství, neboť v preklinickém výzkumu byl zaznamenán nižší růst a malformace plodu. Ženám ve fertilním věku by lékaři měli doporučit užívání antikoncepce během léčby přípravkem Olumiant a týden po jejím skončení. Plánuje-li žena otěhotnět, léčba přípravkem Olumiant by měla být ukončena.
- účel a používání karty pacienta

Karta pacienta musí obsahovat následující klíčová sdělení:

- léčba přípravkem Olumiant může zvýšit riziko infekcí a způsobit reaktivaci virů,
- obecné známky nebo příznaky infekce včetně příznaků celkových, specifické známky a příznaky tuberkulózy a infekce virem herpes zoster; dále pak varování pro pacienty, aby neodkladně vyhledali lékařskou pomoc, objeví-li se u nich známky a příznaky svědčící o infekci,
- přípravek Olumiant nesmí být užíván v těhotenství; ženy, které otěhotní (nebo si přejí otěhotnět), by měly informovat svého lékaře,
- v průběhu léčby je vhodné kontrolovat hladinu cholesterolu v krvi,
- kontakt na předepisujícího lékaře,
- kartu pacienta by měl pacient nosit stále u sebe a ukázat ji ostatním zdravotnickým pracovníkům, kteří o něj pečují.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO 2MG POTAHOVANÉ TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Olumiant 2 mg potahované tablety
baricitinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje baricitinibum 2 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
35 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
84 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet
28 x 1 potahovaných tablet
84 x 1 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

QR kód + www.olumiant.eu

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1170/001	(14 potahovaných tablet)
EU/1/16/1170/002	(28 potahovaných tablet)
EU/1/16/1170/003	(28 x 1 potahovaných tablet)
EU/1/16/1170/004	(35 potahovaných tablet)
EU/1/16/1170/005	(56 potahovaných tablet)
EU/1/16/1170/006	(84 potahovaných tablet)
EU/1/16/1170/007	(84 x 1 potahovaných tablet)
EU/1/16/1170/008	(98 potahovaných tablet)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Olumiant 2 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

KALENDÁŘOVÉ BLISTRY NEPERFOROVANÉ PRO 2MG POTAHOVANÉ TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Olumiant 2 mg tablety
baricitinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lilly

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

BLISTRY PERFOROVANÉ JEDNODÁVKOVÉ PRO 2MG POTAHOVANÉ TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Olumiant 2 mg tablety
baricitinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lilly

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PRO 4MG POTAHOVANÉ TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Olumiant 4 mg potahované tablety
baricitinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje baricitinibum 4 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
35 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
84 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet
28 x 1 potahovaných tablet
84 x 1 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtete příbalovou informaci.

QR kód + www.olumiant.eu

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1170/009	(14 potahovaných tablet)
EU/1/16/1170/010	(28 potahovaných tablet)
EU/1/16/1170/011	(28 x 1 potahovaných tablet)
EU/1/16/1170/012	(35 potahovaných tablet)
EU/1/16/1170/013	(56 potahovaných tablet)
EU/1/16/1170/014	(84 potahovaných tablet)
EU/1/16/1170/015	(84 x 1 potahovaných tablet)
EU/1/16/1170/016	(98 potahovaných tablet)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Olumiant 4 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

KALENDÁŘOVÉ BLISTRY NEPERFOROVANÉ PRO 4 MG POTAHOVANÉ TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Olumiant 4 mg tablety
baricitinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lilly

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

BLISTRY PERFOROVANÉ JEDNODÁVKOVÉ PRO 4 MG POTAHOVANÉ TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Olumiant 4 mg tablety
baricitinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lilly

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Olumiant 2 mg potahované tablety

Olumiant 4 mg potahované tablety

baricitinibum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Olumiant a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Olumiant užívat
3. Jak se přípravek Olumiant užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Olumiant uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Olumiant a k čemu se používá

Olumiant obsahuje léčivou látku baricitinib. Patří do skupiny léčiv zvaných inhibitory Janusovy kinázy, které pomáhají zmírnění zánětu.

Olumiant se používá k léčbě dospělých se středně závažnou až závažnou revmatoidní artritidou, zánětlivým onemocněním kloubů, pokud předchozí léčba neměla dobré výsledky, nebo nebyla snášena. Olumiant může být použit samotný nebo společně s některými jinými léčivými přípravky, jako je metotrexát.

Olumiant působí tak, že snižuje aktivitu tělního enzymu zvaného „Janusova kináza“, který se podílí na zánětu. Snížením aktivity tohoto enzymu přispívá Olumiant ke snížení bolesti, ztuhlosti a otoku kloubů, únavy a pomáhá zpomalit poškozování kosti a chrupavky v kloubech. Tyto účinky Vám pomohou provádět běžné denní činnosti, a zlepšit tak u pacientů s revmatoidní artritidou kvalitu života související se zdravotním stavem.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Olumiant užívat

Neužívejte Olumiant:

- jestliže jste alergický(á) na baricitinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná.

Upozornění a opatření

Před léčbou a během léčby přípravkem Olumiant se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže:

- máte infekci, nebo jestliže míváte často infekce. Informujte svého lékaře, jestliže se u Vás vyskytnou příznaky jako je horečka, nehojící se rány, pocit větší únavy než je obvyklé, nebo problémy s chrupem, protože to mohou být známky infekce. Olumiant může snížit schopnost Vašeho těla bojovat s infekcemi a může zhoršit probíhající infekce anebo zvýšit pravděpodobnost, že dostanete novou infekci
- máte nebo jste dříve měl(a) tuberkulózu. Než začnete užívat přípravek Olumiant, bude Vám možná nutné provést testy na tuberkulózu. Informujte svého lékaře, jestliže během léčby přípravkem Olumiant dostanete úporný kašel, horečku, začnete se v noci potit a projeví se u Vás váhový úbytek, protože to mohou být známky tuberkulózy
- jste měl(a) herpetickou infekci (pásový opar), protože přípravek Olumiant může způsobit, že se vrátí. Informujte svého lékaře, jestliže během léčby přípravkem Olumiant budete mít bolestivou kožní vyrážku s puchýřky, protože to může být známka pásového oparu
- máte nebo jste dříve měl(a) hepatitidu B nebo C (žloutenku)
- máte být očkovan(a). Během léčby přípravkem Olumiant nesmíte dostávat určité (živé) očkovací látky
- máte zhoubný nádor, protože lékař bude muset rozhodnout, zda přesto můžete dostávat přípravek Olumiant
- máte sníženou funkci jater
- jste měl(a) v minulosti krevní sraženiny v žilách nohou (hluboká žilní trombóza) nebo v plicích (plicní embolie). Oznamte svému lékaři, pokud se u Vás objeví bolestivé otoky nohou, bolest na hrudi nebo dušnost (potíže s dýcháním), protože to mohou být příznaky krevních sraženin v žilách.

Než začnete užívat přípravek Olumiant nebo v době, kdy jej budete užívat, budete možná potřebovat krevní testy, ke kontrole, zda nemáte nízký počet červených krvinek (anemii), nízký počet bílých krvinek (neutropenii nebo lymfopenii), vysokou hladinu tuků v krvi (cholesterolu) nebo vysoké hodnoty jaterních enzymů, aby bylo zajištěno, že léčba přípravkem Olumiant nepůsobí problémy.

Děti a dospívající

Přípravek Olumiant není určen k použití u dětí a dospívajících ve věku do 18 let, protože o jeho použití v této věkové skupině nejsou k dispozici žádné údaje.

Další léčivé přípravky a přípravek Olumiant

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Zejména informujte svého lékaře nebo lékárníka před zahájením léčby přípravkem Olumiant, jestliže užíváte:

- probenecid (na dnu), protože tento léčivý přípravek může zvyšovat hladinu přípravku Olumiant v krvi. Pokud užíváte probenecid, je doporučená dávka přípravku Olumiant 2 mg jednou denně
- antirevmatika v injekcích
- léky používané ke kontrole imunitní odpovědi těla, jako je např. azathioprin, takrolimus nebo cyklosporin
- jiné léky patřící do skupiny inhibitorů Janusovy kinázy, jako je např. ruxolitinib

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem, než začnete tento přípravek užívat.

Musíte používat spolehlivou antikoncepční metodu, aby se u Vás během léčby a po dobu alespoň jednoho týdne po poslední dávce přípravkem Olumiant zabránilo otěhotnění. Jestliže otěhotníte, musíte o tom informovat svého lékaře, protože přípravek Olumiant se nesmí během těhotenství užívat.

Přípravek Olumiant nesmíte užívat během kojení, protože není známo, zda tento léčivý přípravek neprochází do mateřského mléka. Vy a Váš lékař se musíte rozhodnout, zda budete kojít nebo užívat přípravek Olumiant. Nesmíte dělat obojí.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Olumiant nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

3. Jak se přípravek Olumiant užívá

Léčba má být zahájena lékařem zkušeným v diagnostice a léčbě revmatoidní artritidy. Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku je 4 mg jednou denně. Váš lékař Vám může dát nižší dávku, 2 mg jednou denně, zejména pokud jste starší než 75 let nebo pokud je u Vás zvýšené riziko infekce. Pokud bude léčivý přípravek účinkovat dobře, lékař může rozhodnout, že dávka může být snížena.

Pokud máte snížené ledvinné funkce, je doporučená dávka přípravku Olumiant 2 mg jednou denně.

Přípravek Olumiant se užívá ústy. Tabletou byste měl(a) spolknout a zapít vodou. Tablety můžete užívat s jídlem nebo bez jídla. Abyste si snáze připomněl(a), že máte přípravek Olumiant užít, je vhodné užívat jej vždy ve stejný čas.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Olumiant, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Olumiant, než jste měl(a), kontaktujte svého lékaře. Může se u Vás vyskytnout některý z nežádoucích účinků popsanych v bodu 4.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Olumiant

- Jestliže jste vynechal(a) dávku, užíjte ji ihned, jakmile si vzpomenete.
- Jestliže zapomenete dávku užít po celý den, vynechanou dávku přeskočte a užíjte pouze jednu dávku v následujícím dnu, jako obvykle.
- Nezdvójnasobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Olumiant

Nepřestávejte užívat přípravek Olumiant, pokud Vám to neřekne Váš lékař.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Infekce, jako je pásový opar, které mohou postihnout až 1 z 10 osob:

Okamžitě informujte svého lékaře nebo vyhledejte lékařskou pomoc, pokud se u Vás vyskytnou následující příznaky, které mohou být známkou pásového oparu (herpes zoster):

- bolestivá kožní vyrážka s puchýřky a horečkou

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- krční a nosní infekce
- vysoké hladiny tuků v krvi (cholesterolu) zjištěné vyšetřením krve

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- opary (herpes simplex)
- infekce způsobující žaludeční nevolnost nebo průjem (gastroenteritis)
- močové infekce
- zápal plic
- vysoký počet krevních destiček (buněk účastnících se srážení krve) zjištěný vyšetřením krve
- žaludeční nevolnost (nauzea)
- vysoké hladiny jaterních enzymů zjištěné vyšetřením krve

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- nízký počet bílých krvinek (neutrofilů) zjištěný vyšetřením krve
- zvýšení hladiny enzymu zvaného kreatinkináza zjištěné vyšetřením krve
- vysoké hladiny tuků v krvi (triglyceridů) zjištěné vyšetřením krve
- akné
- přírůstek na váze

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Olumiant uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Olumiant obsahuje

- **Léčivou** látkou je baricitinibum. Jedna tableta obsahuje baricitinibum 2 nebo 4 miligramy.
- **Dalšími** složkami jsou: mikrokrystalická celulóza, sodná sůl kroskarmelózy, magnesiumstearát, mannitol, červený oxid železitý (E172), sójový lecithin (E322), makrogol, polyvinylalkohol, mastek a oxid titaničitý (E171).

Jak přípravek Olumiant vypadá a co obsahuje toto balení

Olumiant 2 mg potahované tablety jsou světle růžové podlouhlé tablety s nápisem „Lilly“ na jedné straně a „2“ na druhé straně.

Olumiant 4 mg potahované tablety jsou středně sytě růžové zaoblené tablety s nápisem „Lilly“ na jedné straně a „4“ na druhé straně.

Tablety jsou zaoblené a mají vyhloubené strany, aby se daly snáze uchopit.

Olumiant 2 mg a 4 mg jsou k dispozici v blistrových baleních po 14, 28, 35, 56, 84 a 98 tabletách v kalendářových blistrech a 28 x 1 a 84 x 1 tableta v perforovaných jednodávkových blistrech. Na trhu

nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ, Utrecht, Nizozemsko.

Výrobce: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Španělsko.

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6 817 280

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

SLOVENIJA

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

Suomi/Finland

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

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

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

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

Latvija
Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována měsíc RRRR.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

Bude vložen QR kód + www.olumiant.eu

Oddělte, prosím, tuto část příbalové informace a noste ji stále u sebe.

<p>Informace pro pacienta o přípravku OLUMIANT® (baricitinib)</p> <p>Tento text obsahuje důležité informace, které potřebujete znát před zahájením a během léčby přípravkem Olumiant.</p> <p>Noste tento krátký přehled u sebe a ukažte jej zdravotnickým pracovníkům, kteří o Vás pečují.</p> <p>Vaše jméno:</p> <hr/> <p>Jméno lékaře (který předepsal Olumiant):</p> <hr/> <p>Telefonní číslo lékaře:</p> <hr/>	<p><u>Těhotenství</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Neužívejte Olumiant, jste-li těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná.• Během léčby přípravkem Olumiant (a po dobu jednoho týdne po jejím ukončení) používejte spolehlivou antikoncepci.• Pokud otěhotníte (nebo chcete otěhotnět), sdělte to ihned svému lékaři. <p><u>Infekce:</u></p> <p>Olumiant může způsobit zhoršení existující infekce nebo zvýšit pravděpodobnost onemocnění novou infekcí nebo zvýší pravděpodobnost reaktivace virů. Informujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás vyskytnou příznaky infekce, jako jsou:</p> <ul style="list-style-type: none">• Horečka, nehojící se rány, pocit únavy větší než obvykle nebo problémy s chrupem.• Kašel, který neustupuje, noční pocení a úbytek na váze. Mohou to být příznaky tuberkulózy (infekčního onemocnění plic).• Bolestivá kožní vyrážka s puchýřky. Může to být příznak infekčního onemocnění pásovým oparem. <p><u>Tuky v krvi:</u></p> <p>Může se stát, že Váš lékař Vám během léčby přípravkem Olumiant bude kontrolovat hladinu tuků v krvi (např. cholesterolu).</p>
---	---