

1. NÁZOV LIEKU

Olumiant® 1 mg filmom obalené tablety
Olumiant® 2 mg filmom obalené tablety
Olumiant® 4 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Olumiant 1 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 1 mg baricitinibu.

Olumiant 2 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 2 mg baricitinibu.

Olumiant 4 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 4 mg baricitinibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Olumiant 1 mg filmom obalené tablety

Bledoružové 6,75 mm okrúhle tablety s vyrazeným nápisom „Lilly“ na jednej strane a „1“ na druhej strane.

Olumiant 2 mg filmom obalené tablety

Svetloružové 9 x 7,5 mm podlhovasté tablety s vyrazeným nápisom „Lilly“ na jednej strane a „2“ na druhej strane.

Olumiant 4 mg filmom obalené tablety

Ružové 8,5 mm okrúhle tablety s vyrazeným nápisom „Lilly“ na jednej strane a „4“ na druhej strane.

Tablety majú na oboch stranách prehĺbenú časť.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída

Baricitinib je indikovaný na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej reumatoidnej artritídy u dospelých pacientov, ktorí nedostatočne reagovali na jedno alebo viac chorobu modifikujúcich antireumatík (DMARD, disease-modifying anti-rheumatic drugs), alebo ktorí ich netolerujú. Baricitinib sa môže použiť v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.1, ktoré obsahujú údaje o rôznych kombináciách).

Atopická dermatitída

Baricitinib je indikovaný na liečbu stredne ťažkej až ťažkej atopickej dermatitídy u dospelých a pediatrických pacientov vo veku od 2 rokov a starších, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.

Ložisková alopecia (alopecia areata)

Baricitinib je indikovaný na liečbu ťažkej ložiskovej alopecie u dospelých pacientov (pozri časť 5.1).

Juvenilná idiopatická artritída

Baricitinib je indikovaný na liečbu aktívnej juvenilnej idiopatickej artritídy u pacientov vo veku od 2 rokov a starších, ktorí mali nedostatočnú odpoveď alebo intoleranciu na jeden alebo viaceré predchádzajúce konvenčné syntetické alebo biologické DMARD:

- polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída (polyartikulárna reumatoidný faktor pozitívna [RF+] alebo negatívna [RF-], rozšírená oligoartikulárna),
- artritída súvisiaca s entezitídou a
- juvenilná psoriatická artritída.

Baricitinib sa môže použiť v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu majú začať lekári so skúsenosťami v diagnostike a liečbe stavov, na ktoré je tento liek indikovaný.

Dávkovanie

Reumatoidná artritída

Odporúčaná dávka baricitinibu je 4 mg raz denne. Dávka 2 mg raz denne sa odporúča pre pacientov s vyšším rizikom venózneho tromboembolizmu (VTE), závažných nežiaducich kardiovaskulárnych udalostí (MACE) a malignít, pre pacientov vo veku ≥ 65 rokov a pre pacientov s chronickými alebo opakujúcimi sa infekciami v anamnéze (pozri časť 4.4). U pacientov, ktorí nedosiahnu dostatočnú kontrolu aktivity ochorenia s dávkou 2 mg raz denne, sa môže zvážiť dávka 4 mg raz denne. Dávku 2 mg raz denne treba zvážiť u pacientov, ktorí dosiahli trvalú kontrolu aktivity ochorenia s dávkou 4 mg raz denne a sú vhodní na znižovanie dávky (pozri časť 5.1).

Atopická dermatitída

Dospelí

Odporúčaná dávka baricitinibu je 4 mg raz denne. Dávka 2 mg raz denne sa odporúča pre pacientov s vyšším rizikom VTE, MACE a malignít, pre pacientov vo veku ≥ 65 rokov a pre pacientov s chronickými alebo opakujúcimi sa infekciami v anamnéze (pozri časť 4.4). U pacientov, ktorí nedosiahnu dostatočnú kontrolu aktivity ochorenia s dávkou 2 mg raz denne, sa môže zvážiť dávka 4 mg raz denne. Dávku 2 mg raz denne treba zvážiť u pacientov, ktorí dosiahli trvalú kontrolu aktivity ochorenia s dávkou 4 mg raz denne a sú vhodní na znižovanie dávky (pozri časť 5.1).

Baricitinib sa môže používať s lokálnymi kortikosteroidmi alebo aj bez nich. Účinnosť baricitinibu sa môže zvýšiť jeho podávaním s lokálnymi kortikosteroidmi (pozri časť 5.1). Môžu sa použiť lokálne inhibitory kalcineurínu, ale mali by byť vyhradené iba pre citlivé časti tela ako je tvár, krk, intertriginózne oblasti a oblasť genitálií.

Ukončenie liečby sa má zvážiť u pacientov, u ktorých sa ani po 8 týždňoch liečby nepreukázal žiaden terapeutický prínos.

Deti a dospievajúci (vo veku 2 roky a starší)

Odporúčaná dávka baricitinibu je 4 mg raz denne pre pacientov s hmotnosťou 30 kg alebo ťažších. Pre pacientov s hmotnosťou od 10 kg do menej ako 30 kg je odporúčaná dávka 2 mg raz denne. Zníženie dávky na polovicu sa má zvážiť u pacientov, ktorí dosiahli trvalú kontrolu aktivity ochorenia s odporúčanou dávkou a sú vhodní na znižovanie dávky.

Baricitinib sa môže používať s lokálnymi kortikosteroidmi alebo aj bez nich. Môžu sa použiť lokálne inhibítory kalcineurínu, ale majú byť vyhradené iba pre citlivé časti tela ako je tvár, krk, intertriginózne oblasti a oblasť genitálií.

Ukončenie liečby sa má zvážiť u pacientov, u ktorých sa ani po 8 týždňoch liečby nepreukázal žiaden terapeutický prínos.

Ložisková alopecia

Odporúčaná dávka baricitinibu je 4 mg raz denne. Dávka 2 mg raz denne sa odporúča pre pacientov s vyšším rizikom VTE, MACE a malignít, pre pacientov vo veku ≥ 65 rokov a pre pacientov s chronickými alebo opakujúcimi sa infekciami v anamnéze (pozri časť 4.4). U pacientov, ktorí nedosiahnu dostatočnú kontrolu aktivity ochorenia s dávkou 2 mg raz denne, sa môže zvážiť dávka 4 mg raz denne. Dávku 2 mg raz denne treba zvážiť u pacientov, ktorí dosiahli trvalú kontrolu ochorenia s dávkou 4 mg raz denne a sú vhodní na znižovanie dávky (pozri časť 5.1).

Po dosiahnutí stabilnej odpovede sa odporúča pokračovať v liečbe aspoň niekoľko mesiacov, aby sa predišlo recidíve. Prínos a riziko liečby sa má prehodnocovať individuálne a v pravidelných intervaloch.

Ukončenie liečby sa má zvážiť u pacientov, u ktorých sa ani po 36 týždňoch nepreukázal žiaden terapeutický prínos.

Juvenilná idiopatická artritída (vo veku od 2 do menej ako 18 rokov)

Odporúčaná dávka baricitinibu je 4 mg raz denne pre pacientov s hmotnosťou 30 kg alebo ťažších. Pre pacientov s hmotnosťou od 10 kg do menej ako 30 kg je odporúčaná dávka 2 mg raz denne.

Ukončenie liečby sa má zvážiť u pacientov, u ktorých sa ani po 12 týždňoch liečby nepreukázal žiaden terapeutický prínos.

Začatie liečby

S liečbou sa nemá začínať u pacientov s absolútnym počtom lymfocytov (ALC) nižším ako $0,5 \times 10^9$ buniek/l, absolútnym počtom neutrofilov (ANC) nižším ako 1×10^9 buniek/l alebo u tých, ktorých hodnota hemoglobínu je nižšia ako 8 g/dl. S liečbou sa môže začať vtedy, keď sa hodnoty zvýšia nad túto hranicu (pozri časť 4.4).

Zníženie dávky

U pacientov užívajúcich silné inhibítory transportéra organického aniónu 3 (Organic Anion Transporter 3, OAT3), ako je probenecid alebo s klírensom kreatinínu medzi 30 a 60 ml/min, sa odporúčaná dávka má znížiť na polovicu pre pediatrických pacientov a odporúčaná dávka pre dospelých pacientov je 2 mg (pozri časť 4.5).

Osobitné skupiny

Porucha funkcie obličiek

Dospelým pacientom s klírensom kreatinínu medzi 30 a 60 ml/min sa odporúča dávka 2 mg raz denne. U pediatrických pacientov s klírensom kreatinínu medzi 30 a 60 ml/min sa má odporúčaná dávka

baricitinibu znížiť na polovicu. Užívanie baricitinibu sa neodporúča pacientom s klírensom kreatinínu < 30 ml/min (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje úprava dávkovania. Užívanie baricitinibu sa neodporúča pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

Klinické skúsenosti s pacientmi vo veku ≥ 75 rokov sú veľmi obmedzené.

Pediatrická populácia (mladší ako 2 roky)

Bezpečnosť a účinnosť baricitinibu u detí mladších ako 2 roky neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Pozri časť 4.2 vyššie s informáciami o dávkovaní u detí od 2 rokov a starších.

Bezpečnosť a účinnosť baricitinibu u detí mladších ako 18 rokov s ložiskovou alopeciou neboli doteraz stanovené. Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Baricitinib sa má užívať raz denne s jedlom alebo bez jedla a môže sa užívať kedykoľvek počas dňa.

Alternatívne podávanie pre deti

U pediatrických pacientov, ktorí nie sú schopní prehltnúť celé tablety, možno zvážiť rozpustenie tabliet vo vode. Na rozpúšťanie tablety sa má použiť iba voda. Rozpustiť sa má len taký počet tabliet, ktorý je potrebný na dávku.

Ak z akéhokoľvek dôvodu nie je podaná celá suspenzia, nerozpúšťajte a nepodávajte ďalšiu tabletu, ale počkajte do ďalšej plánovanej dávky.

Pre pokyny na rozpustenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Gravidita (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Baricitinib sa má používať iba vtedy, ak nie sú dostupné žiadne iné liečebné alternatívy pre pacientov:

- vo veku 65 rokov a starších
- s anamnézou aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia alebo iných kardiovaskulárnych rizikových faktorov (ako sú súčasní alebo bývalí dlhodobí fajčiari);
- s rizikovými faktormi malignity (napr. súčasná malignita alebo malignita v anamnéze)

Používanie JAK inhibítorov u pacientov vo veku 65 rokov a starších

Vzhľadom na zvýšené riziko MACE, malignít, závažných infekcií a úmrtnosti zo všetkých príčin u pacientov vo veku 65 rokov a starších, ktoré sa pozorovalo vo veľkej randomizovanej štúdií

s tofacitinibom (ďalší JAK inhibítor), baricitinib sa má u týchto pacientov použiť len vtedy, ak nie sú dostupné žiadne iné vhodné liečebné alternatívy.

Infekcie

Závažné a v niektorých prípadoch fatálne infekcie boli hlásené u pacientov užívajúcich iné JAK inhibítory.

Baricitinib v porovnaní s placebom súvisí so zvýšeným výskytom infekcií, ako sú napríklad infekcie horných dýchacích ciest (pozri časť 4.8). V klinických štúdiách s reumatoidnou artritídou mala kombinácia s metotrexátom v porovnaní s podávaním baricitinibu v monoterapii za následok zvýšenú mieru výskytu infekcií.

U pacientov s aktívnymi, chronickými alebo opakujúcimi sa infekciami sa majú pred začiatkom liečby dôkladne zvážiť riziká aj prínos liečby baricitinibom (pozri časť 4.2). Ak sa objaví infekcia, pacienta je potrebné dôkladne sledovať a ak pacient nereaguje na štandardnú liečbu, liečba sa má dočasne prerušiť. Kým sa infekcia nevylieči, liečba sa nemá obnoviť.

Keďže výskyt infekcií je vo všeobecnosti vyšší u starších ľudí a v populácii diabetikov, pri liečbe starších pacientov a pacientov s cukrovkou je potrebná opatrnosť. U pacientov starších ako 65 rokov sa má baricitinib použiť len vtedy, ak nie sú dostupné žiadne iné vhodné liečebné alternatívy.

Tuberkulóza

Pred začiatkom liečby majú byť pacienti vyšetrení na tuberkulózu (TBC). Baricitinib sa nemá podávať pacientom s aktívnou TBC. Pred začiatkom liečby pacientov s neliečenou latentnou TBC v minulosti, sa má zvážiť protituberkulózná liečba.

Hematologické abnormality

V klinických skúšaníach bol hlásený absolútny počet neutrofilov (ANC) $< 1 \times 10^9$ buniek/l, absolútny počet lymfocytov (ALC) $< 0,5 \times 10^9$ buniek/l a hemoglobín < 8 g/dl.

U pacientov, u ktorých boli počas štandardnej liečby pozorované hodnoty ANC $< 1 \times 10^9$ buniek/l, ALC $< 0,5 \times 10^9$ buniek/l alebo hladina hemoglobínu < 8 g/dl, sa nemá začať s liečbou, alebo sa má liečba dočasne prerušiť (pozri časť 4.2).

U starších pacientov s reumatoidnou artritídou riziko lymfocytózy stúpa. Hlásené boli zriedkavé prípady lymfoproliferatívnych porúch.

Reaktivácia vírusu

V klinických skúšaníach bola hlásená reaktivácia vírusu, vrátane prípadov reaktivácie herpetického vírusu (napr. herpes zoster, herpes simplex) (pozri časť 4.8). V klinických skúšaníach s reumatoidnou artritídou bol herpes zoster hlásený častejšie u pacientov ≥ 65 rokov, ktorí už boli liečení oboma biologickými aj syntetickými konvenčnými DMARD. Ak sa u pacienta objaví herpes zoster, liečba sa má dočasne prerušiť až do vyliečenia epizódy.

Skríning na vírusovú hepatitídu sa má uskutočniť v súlade s klinickými smernicami pred začiatkom liečby baricitinibom. Pacienti s preukázanou infekciou aktívnej hepatitídy B alebo C boli z klinických skúšaní vylúčení. Pacienti s pozitívnym výsledkom na protilátky hepatitídy C, ale negatívnym výsledkom na vírus RNA hepatitídy C, mohli byť zaradení do klinického skúšania. Do klinického skúšania mohli byť zaradení aj pacienti s povrchovými protilátkami hepatitídy B a jadrovými protilátkami hepatitídy B, bez povrchového antigénu hepatitídy B; títo pacienti majú byť sledovaní na expresiu DNA vírusu hepatitídy B (HBV). Ak sa zistí HBV DNA, je potrebné poradiť sa s hepatológom, aby sa zistilo, či je prerušenie liečby odôvodnené.

Očkovanie

U pacientov užívajúcich baricitinib nie sú k dispozícii žiadne údaje o odpovedi na očkovanie živými vakcínami. Neodporúča sa očkovanie živými, oslabenými vakcínami v priebehu alebo bezprostredne pred liečbou baricitinibom. Pred začatím liečby sa odporúča, aby všetkým pacientom a obzvlášť pediatrickým pacientom, boli poskytnuté aktuálne informácie o imunizácii v súlade so súčasnými očkovacími pravidlami.

Lipidy

U pediatrických a dospelých pacientov liečených baricitinibom bolo hlásené od dávky závislé zvýšenie tukových parametrov v krvi (pozri časť 4.8). Zvýšenie hladiny LDL (lipoproteínov s nízkou hustotou) cholesterolu sa u dospelých znížilo na hladiny pred liečbou v reakcii na liečbu statínmi. Lipidové parametre sa u pediatrických aj dospelých pacientov majú hodnotiť približne 12 týždňov po začiatku liečby a následne sa pacienti majú liečiť v súlade s medzinárodnými klinickými smernicami pre hyperlipidémiu.

Zvýšenie hodnoty pečeňových transamináz

U pacientov liečených baricitinibom bolo hlásené od dávky závislé zvýšenie aktivity alanínaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) v krvi (pozri časť 4.8).

V klinických skúšaní bolo hlásené zvýšenie hodnôt ALT a AST na ≥ 5 a ≥ 10 -násobok hornej hranice normy (ULN). V klinických skúšaní s reumatoidnou artritídou mala kombinácia s metotrexátom v porovnaní s liečbou baricitinibom v monoterapii za následok zvýšenie frekvencie výskytu zvýšených hodnôt pečeňových transamináz (pozri časť 4.8).

Ak sa počas štandardnej liečby pacienta pozoruje zvýšenie ALT alebo AST a existuje podozrenie na liekom spôsobené poškodenie pečene, liečba sa má dočasne prerušiť, kým sa táto diagnóza nevytlúči.

Zhubné nádory

Imunomodulačné lieky môžu zvyšovať riziko vzniku zhubných nádorov, vrátane lymfómov. U pacientov užívajúcich JAK inhibítory vrátane baricitinibu boli hlásené lymfómy a iné malignity.

Vo veľkej randomizovanej aktívne kontrolovanej štúdií s tofacitinibom (ďalší JAK inhibítor), u pacientov s reumatoidnou artritídou vo veku 50 rokov a starších s najmenej jedným ďalším kardiovaskulárnym rizikovým faktorom sa pozoroval vyšší výskyt malignít, najmä rakoviny pľúc, lymfómu a nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC) v porovnaní s inhibítormi TNF.

U pacientov starších ako 65 rokov, u pacientov, ktorí sú alebo v minulosti boli dlhodobými fajčiarmi, alebo u pacientov s inými rizikovými faktormi malignity (napr. súčasná malignita alebo malignita v anamnéze), sa má baricitinib použiť len vtedy, ak nie sú dostupné žiadne iné vhodné liečebné alternatívy.

Pravidelné kožné vyšetrenie sa odporúča všetkým pacientom, najmä tým, ktorí majú rizikové faktory rakoviny kože.

Žilový tromboembolizmus

V retrospektívnej observačnej štúdií s baricitinibom u pacientov s reumatoidnou artritídou sa pozoroval vyšší výskyt prípadov žilového tromboembolizmu (ŽTE) v porovnaní s pacientmi liečenými inhibítormi TNF (pozri časť 4.8).

Vo veľkej randomizovanej aktívne kontrolovanej štúdií s tofacitinibom (ďalší JAK inhibítor) u pacientov s reumatoidnou artritídou vo veku 50 rokov a starších s aspoň jedným ďalším

kardiovaskulárnym rizikovým faktorom, sa pozorovala vyššia miera ŽTE v závislosti od dávky vrátane hlbkej žilovej trombózy (HŽT) a pľúcnej embólie (PE) v porovnaní s inhibítormi TNF.

U pacientov s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi alebo rizikovými faktormi malignity (pozri tiež časť 4.4 „Závažné nežiaduce kardiovaskulárne udalosti (MACE)“ a „Zhubné nádory“) sa má baricitinib použiť len vtedy, ak nie sú dostupné žiadne iné vhodné liečebné alternatívy.

U pacientov so známymi rizikovými faktormi ŽTE inými ako kardiovaskulárne rizikové faktory alebo rizikové faktory malignity sa má baricitinib užívať s opatrnosťou. Rizikové faktory ŽTE iné ako kardiovaskulárne faktory alebo faktory malignity zahŕňajú ŽTE v anamnéze, pacientov, ktorí majú podstúpiť závažnú operáciu, imobilizáciu, užívanie kombinovanej hormonálnej antikoncepcie alebo substituenej hormonálnej liečby a dedičnú poruchu koagulácie.

Pacienti počas liečby baricitinibom majú byť pravidelne sledovaní, aby sa posúdili zmeny rizika ŽTE.

Ihneď vyšetrite pacientov s prejavmi a príznakmi ŽTE a prerušte liečbu baricitinibom u pacientov s podozrením na ŽTE, bez ohľadu na dávku alebo indikáciu.

Závažné nežiaduce kardiovaskulárne udalosti (Major adverse cardiovascular events, MACE)

V retrospektívnej observačnej štúdií baricitinibu u pacientov s reumatoidnou artritídou sa pozoroval vyšší výskyt MACE v porovnaní s pacientmi liečenými inhibítormi TNF.

Vo veľkej randomizovanej aktívne kontrolovanej štúdií tofacitinibu (ďalší JAK inhibítor) u pacientov s reumatoidnou artritídou vo veku 50 rokov a starších s aspoň jedným ďalším kardiovaskulárnym rizikovým faktorom bol pozorovaný vyšší výskyt závažných nežiaducich kardiovaskulárných udalostí (MACE) definovaných ako kardiovaskulárne úmrtie, nefatálny infarkt myokardu (IM) a nefatálna mozgová príhoda pri liečbe tofacitinibom (ďalšom JAK inhibítore) v porovnaní s inhibítormi TNF.

Preto u pacientov starších ako 65 rokov, pacientov, ktorí sú alebo v minulosti boli dlhodobými fajčiarmi a pacientov s aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením alebo inými kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi v anamnéze, sa má baricitinib použiť len vtedy, ak nie sú dostupné žiadne iné vhodné liečebné alternatívy.

Laboratórne monitorovanie

Tabuľka č. 1. Pokyny na laboratórne meranie a monitorovanie

Laboratórne meranie	Postup	Pokyny na monitorovanie
Lipidové parametre	Pacienti sa majú liečiť v súlade s medzinárodnými klinickými smernicami pre hyperlipidémiu.	12 týždňov od začiatku liečby a potom v súlade s medzinárodnými klinickými smernicami pre hyperlipidémiu.
Absolútny počet neutrofilov (ANC)	Ak je ANC < 1 x 10 ⁹ buniek/l, liečba sa má prerušiť a môže sa začať znova vtedy, ak sa ANC vráti na hodnotu vyššiu ako je uvedené.	Pred začiatkom liečby a potom v súlade so štandardnou liečbou pacienta.
Absolútny počet lymfocytov (ALC)	Ak je ALC < 0,5 x 10 ⁹ buniek/l, liečba sa má prerušiť a môže sa začať znova vtedy, ak sa ALC vráti na hodnotu vyššiu ako je uvedené.	
Hemoglobín (Hb)	Ak je Hb < 8 g/dl, liečba sa má prerušiť a môže sa začať znova vtedy, ak sa Hb vráti na hodnotu vyššiu ako je uvedené.	
Pečeňové transaminázy	Ak je podozrenie na poškodenie pečene vyvolané liekmi, liečba sa má dočasne prerušiť.	

Imunosupresívne lieky

Kombinácia s biologickými DMARD, biologickými imunomodulátormi ani s inými inhibítormi Janus kinázy (JAK) sa neodporúča, pretože nemožno vylúčiť riziko ďalšej imunosupresie.

Pri reumatoidnej artritíde a juvenilnej idiopatickej artritíde sú obmedzené údaje týkajúce sa užívania baricitinibu so silnými imunosupresívami inými ako metotrexát (napr. azatioprinom, takrolimom, cyklosporínom). Pri užívaní týchto kombinácií sa vyžaduje opatrnosť (pozri časť 4.5).

Pri atopickej dermatitíde a ložiskovej alopecii sa kombinácia s cyklosporínom či s inými účinnými imunosupresívami ešte neskúmala a ani sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Precitlivenosť

Z post marketingových sledovaní boli hlásené prípady precitlivenosti súvisiace s podaním baricitinibu. Ak sa vyskytne akákoľvek závažná alergická alebo anafylaktická reakcia, liečba sa má okamžite ukončiť.

Divertikulitída

V klinických skúšaníach a zo zdrojov po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady divertikulitídy a gastrointestinálnej perforácie (pozri časť 4.8). Baricitinib sa má používať s opatrnosťou u pacientov s divertikulovou chorobou a najmä u pacientov dlhodobo súbežne liečených liekmi, pri ktorých existuje zvýšené riziko divertikulitídy: nesteroidné protizápalové lieky, kortikosteroidy a opioidy. Pacientov, u ktorých sa nanovo vyskytli abdominálne prejavy a príznaky, je potrebné urýchlene vyšetriť, aby sa včas diagnostikovala divertikulitída alebo gastrointestinálna perforácia.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Imunosupresívne lieky

Kombinácia s biologickými DMARD, biologickými imunomodulátormi ani inými JAK inhibítormi nebola skúmaná. Pri reumatoidnej artritíde a juvenilnej idiopatickej artritíde užívanie baricitinibu so silnými imunosupresívnymi liekmi ako napríklad azatioprinom, takrolimom alebo cyklosporínom bolo v klinických skúšaníach obmedzené a nemožno vylúčiť riziko ďalšej imunosupresie. Pri atopickej dermatitíde a ložiskovej alopecii sa kombinácia s cyklosporínom či s inými účinnými imunosupresívami ešte neskúmala a ani sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Možnosti vplyvu iných liekov na farmakokinetiku baricitinibu

Transportéry

In vitro je baricitinib substrátom pre organický aniónový transportér (OAT)3, P-glykoproteín (Pgp), proteín rezistencie voči rakovine prsníka (breast cancer resistance protein - BCRP) a proteín viac liekovej a toxickéj extrúzie (multidrug and toxic extrusion protein - (MATE)2-K).

Vo farmakologickom klinickom skúšaní malo dávkovanie probenecidu (inhibítora OAT3 so silným inhibičným potenciálom) za následok približne 2-násobný nárast $AUC_{(0-\infty)}$ bezo zmeny t_{max} alebo C_{max} baricitinibu. Odporúčanú dávku baricitinibu pre pacientov užívajúcich inhibítora OAT3 so silným inhibičným potenciálom, ako je napr. probenecid, je potrebné znížiť na polovicu (pozri časť 4.2). Neuskutočnilo sa žiadne farmakologické klinické skúšanie s inhibítormi OAT3 so slabším inhibičným potenciálom. Prekursor leflunomid sa rýchlo mení na teriflunomid, ktorý je slabším inhibítormi OAT3, a preto môže viesť k zvýšeniu expozície baricitinibu. Keďže sa neuskutočnili cieľené interakčné štúdie, je pri súbežnom podávaní leflunomidu a teriflunomidu s baricitinibom potrebná opatrnosť. Súbežné užívanie OAT3 inhibítora ibuprofenu a diklofenaku môže viesť ku zvýšenej expozícii baricitinibu, hoci inhibičný potenciál OAT3 je nižší v porovnaní s probenecidom, a preto sa neočakáva klinicky významná interakcia. Súčasné podávanie baricitinibu s cyklosporínom (inhibítormi Pgp/BCRP) alebo metotrexátom (substrátom niekoľkých transportérov vrátane OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 a MRP4) nemalo za následok žiadny klinicky významný účinok na expozíciu baricitinibu.

Enzýmy cytochrómu P450

In vitro je baricitinib substrátom enzýmu cytochrómu P450 (CYP)3A4, hoci menej ako 10 % dávky sa metabolizuje oxidáciou. Vo farmakologických klinických skúšaníach nemalo súbežné užívanie baricitinibu s ketokonazolom (silným inhibítormi CYP3A) za následok žiadny klinicky významný účinok na farmakokinetiku baricitinibu. Súbežné užívanie baricitinibu s flukonazolom (stredne silným inhibítormi CYP3A/CYP2C19/CYP2C9) alebo s rifampicínom (silným induktormi CYP3A) nemalo za následok žiadne klinicky významné zmeny na expozíciu baricitinibu.

Lieky upravujúce žalúdočné pH

Zvýšenie žalúdočného pH pri užívaní omeprazolu nemalo žiadny klinický vplyv na expozíciu baricitinibu.

Možnosti vplyvu baricitinibu na farmakokinetiku iných liekov

Transportéry

In vitro baricitinib nie je inhibítormi OAT1, OAT2, OAT3, organického kationového transportéra (OCT) 2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 a MATE2-K v klinicky relevantných koncentráciách. Baricitinib môže byť klinicky relevantným inhibítormi OCT1, ale v súčasnosti nie sú známe žiadne substráty selektívne pre OCT1, pre ktoré by sa dali predpovedať klinicky významné interakcie. Vo farmakologických klinických skúšaníach sa nevyskytli žiadne klinicky významné účinky na expozíciu pri súčasnom podávaní baricitinibu s digoxínom (substrátom Pgp) ani s metotrexátom (substrátom niekoľkých transportérov).

Enzýmy cytochrómu P450

Vo farmakologických klinických skúšaníach nemalo súčasné podávanie baricitinibu so substrátmi CYP3A simvastatínom, etinylestradiolom alebo levonorgestrelom za následok žiadne klinicky významné zmeny vo farmakokinetike týchto liečiv.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Bolo dokázané, že dráha JAK/STAT sa podieľa na bunkovej adhezii a bunkovej polarite, ktorá môže mať vplyv na skorý embryonálny vývin. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o užívaní baricitinibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Baricitinib bol teratogénny u potkanov a králikov. Štúdie na zvieratách naznačujú, že baricitinib môže mať vo vyšších dávkach nežiaduci vplyv na vývin kostí *in utero*.

Baricitinib je počas gravidity kontraindikovaný (pozri časť 4.3). Ženy vo fertílno m veku musia počas liečby a najmenej 1 týždeň po liečbe používať účinnú antikoncepciu. Ak pacientka otehotnie v priebehu užívania baricitinibu, rodičia majú byť informovaní o možnom riziku pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa baricitinib/ jeho metabolity vylučujú do ľudského materského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje preukázali vylučovanie baricitinibu do mlieka u zvierat (pozri časť 5.3).

Nedá sa vylúčiť riziko pre novorodencov/dojčatá a baricitinib sa počas dojčenia nemá užívať. Je potrebné sa rozhodnúť, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu, pričom je potrebné vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu.

Fertilita

Štúdie na zvieratách naznačujú, že liečba baricitinibom môže počas liečby potenciálne znižovať ženskú fertilitu, ale nemá žiadny účinok na mužskú spermatogézu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Baricitinib nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími hlásenými nežiaducimi reakciami u pacientov liečených baricitinibom boli zvýšený LDL cholesterol (26,0 %), infekcie horných dýchacích ciest (16,9 %), bolesť hlavy (5,2 %), herpes simplex (3,2 %) a infekcie močových ciest (2,9 %). Závažná forma pneumónie a herpesu zoster sa vyskytovala menej často u pacientov s reumatoidnou artritídou.

Prehľad nežiaducich reakcií v tabuľke

Frekvencia výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$). Frekvencie výskytu v tabuľke 2 vychádzajú z integrovaných údajov z klinických skúšaní u dospelých a/alebo zo zdrojov po uvedení lieku na trh pre indikácie - reumatoidnú artritídu, atopickú dermatitídu a ložiskovú alopeciu - pokiaľ nie je uvedené inak; ak boli značné rozdiely vo frekvencii výskytu zaznamenané medzi indikáciami, sú uvedené v poznámkach pod tabuľkou.

Tabuľka č. 2. Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Infekcie a nákazy	infekcie horných dýchacích ciest	herpes zoster ^b herpes simplex gastroenteritída infekcie močových ciest pneumónia ^d folikulitída ^g	
Poruchy krvi a lymfatického systému		trombocytóza >600 x 10 ⁹ buniek/l ^{a, d}	neutropénia <1 x 10 ⁹ buniek/l ^a
Poruchy imunitného systému			opuch tváre urtikária
Poruchy metabolizmu a výživy	hypercholesterolémia ^a		hypertriglyceridémia ^a
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy	
Poruchy ciev			hlboká žilová trombóza ^b
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			pľúcna embólia ^f
Poruchy gastrointestinálneho traktu		nevoľnosť ^d bolesť brucha ^d	divertikulitída
Poruchy pečene a žlčových ciest		zvýšené ALT ≥ 3 x ULN ^{a, d}	zvýšené AST ≥ 3 x ULN ^{a, e}
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka akné ^c	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšená kreatínfosfokináza >5 x ULN ^{a, c}	zvýšenie hmotnosti

^a Zahŕňa zmeny zistené počas laboratórneho monitorovania (pozri text nižšie).

^b Frekvencia výskytu herpesu zoster a hlbkej žilovej trombózy vychádza z klinických skúšaní s reumatoidnou artritídou.

^c V klinických skúšaníach s reumatoidnou artritídou bola frekvencia výskytu akné a zvýšenej kreatínfosfokinázy >5 x ULN menej častá.

^d V klinických skúšaníach s atopickou dermatitídou bola frekvencia výskytu nevoľnosti a ALT ≥ 3 x ULN menej častá. V klinických skúšaníach s ložiskovou alopeciou bola frekvencia výskytu bolesti brucha menej častá. V klinických skúšaníach s atopickou dermatitídou a ložiskovou alopeciou bola frekvencia výskytu pneumónie a trombocytózy > 600 x 10⁹ buniek/l menej častá.

^e V klinických skúšaníach s ložiskovou alopeciou bola frekvencia výskytu AST ≥ 3 x ULN častá.

^f Frekvencia výskytu pľúcnej embólie vychádzala z klinických skúšaní s reumatoidnou artritídou a atopickou dermatitídou.

^g Folikulitída bola pozorovaná v klinických skúšaníach s ložiskovou alopeciou. Zvyčajne bola lokalizovaná v oblasti pokožky hlavy spojenjej s opätovným rastom vlasov.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Poruchy gastrointestinálneho traktu

V klinických štúdiách s reumatoidnou artritídou u dovtedy neliečených pacientov bola frekvencia nevoľnosti v priebehu 52 týždňov vyššia pri kombinovanej liečbe metotrexátom a baricitinibom (9,3 %) oproti liečbe metotrexátom v monoterapii (6,2 %) alebo baricitinibom v monoterapii (4,4 %).

V integrovaných údajoch z klinických skúšaní s reumatoidnou artritídou, atopickou dermatitídou a ložiskovou alopeciou bola nevoľnosť najčastejšia v priebehu prvých 2 týždňov liečby. Prípady bolesti brucha boli obvykle mierne, prechodného charakteru, nespájali sa s infekciami ani so zápalovými gastrointestinálnymi poruchami a nevedli k prerušeniu liečby.

Infekcie

V integrovaných údajoch z klinických štúdií s reumatoidnou artritídou, atopickou dermatitídou a ložiskovou alopeciou bola väčšina infekcií miernej až strednej závažnosti. V štúdiách, ktoré zahŕňali obe dávky, boli infekcie hlásené u 31,0 % pacientov v skupine s dávkou 4 mg lieku, u 25,7 % pacientov v skupine s 2 mg lieku a u 26,7 % pacientov v skupine s placebom. V klinických štúdiách s reumatoidnou artritídou, kombinácia s metotrexátom viedla k zvýšenej frekvencii výskytu infekcií v porovnaní s monoterapiou baricitinibom. Frekvencia herpesu zoster bola častá pri reumatoidnej artritíde, veľmi zriedkavá pri atopickej dermatitíde a menej častá pri ložiskovej alopecii. V klinických štúdiách s atopickou dermatitídou bolo menej kožných infekcií vyžadujúcich antibiotickú liečbu pri baricitinibe v porovnaní s placebom.

Incidencia závažných infekcií pri baricitinibe bola podobná ako pri placebe. Incidencia závažných infekcií zostala počas dlhodobej expozície stabilná. Celková miera výskytu závažných infekcií v programe klinických štúdií bola 3,2 na 100 pacientov-rokov pri reumatoidnej artritíde, 2,1 pri atopickej dermatitíde a 0,8 pri ložiskovej alopecii. U pacientov s reumatoidnou artritídou sa závažná pneumónia a závažný herpes zoster vyskytovali menej často.

Zvýšené pečeňové transaminázy

V štúdiách s trvaním viac ako 16 týždňov boli hlásené od dávky závislé zvýšenia aktivity ALT a AST v krvi. Zvýšenia priemerných hodnôt ALT/AST zostali v priebehu času stabilné. Väčšina prípadov zvýšenia hodnôt pečeňovej transaminázy $\geq 3 \times$ ULN bola asymptomatická a mala prechodný charakter.

U pacientov s reumatoidnou artritídou viedla kombinácia baricitinibu s potenciálne hepatotoxickými liekmi, ako je metotrexát, k zväčšeniu frekvencie výskytu týchto zvýšení.

Zvýšenie hladiny lipidov

V integrovaných údajoch z klinických štúdií s reumatoidnou artritídou, atopickou dermatitídou a ložiskovou alopeciou, liečba baricitinibom súvisela so zvýšením lipidových parametrov závislých od dávky, vrátane celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a HDL (lipoproteínov s vysokou hustotou) cholesterolu. Nevyskytla sa žiadna zmena v pomere LDL/HDL. V 12. týždni sa pozorovalo zvýšenie hodnôt a potom sa ustálili na vyššej úrovni ako pri vstupnom vyšetrení, vrátane dlhodobého predĺženia klinického skúšania s reumatoidnou artritídou. Priemerný celkový a LDL cholesterol sa zvýšil do 52. týždňa u pacientov s atopickou dermatitídou a ložiskovou alopeciou. V klinických skúšaníach s reumatoidnou artritídou bola liečba baricitinibom spojená so zvýšením triglyceridov v závislosti od dávky. V klinických skúšaníach s atopickou dermatitídou a ložiskovou alopeciou nedošlo k zvýšeniu hladín triglyceridov.

Zvýšená hladina LDL cholesterolu klesla na hladinu pred liečbou ako odpoveď na liečbu statínmi.

Kreatínfosfokináza (CPK)

Liečba baricitinibom bola spojená so zvýšením hodnôt CPK v závislosti od dávky. Priemerná CPK bola zvýšená v 4. týždni a následne zostala na vyšších hodnotách v porovnaní s východiskovými. Vo všetkých indikáciách bola väčšina prípadov zvýšenia CPK $> 5 \times$ ULN prechodná a nevyžadovala ukončenie liečby.

V klinických skúšaníach sa nevyskytli žiadne prípady rabdomyolýzy.

Neutropénia

Priemerný počet neutrofilov sa znížil v 4 týždňoch a zostal v priebehu času stabilný na nižšej hodnote ako bola východisková hodnota. Medzi neutropéniou a výskytom závažných infekcií nebola jasná

súvislosť. V klinických skúšaníach však bola liečba prerušená ako odpoveď na ANC < 1 x 10⁹ buniek/l.

Trombocytóza

Pozorovali sa od dávky závislé zvýšenia priemerného počtu krvných doštičiek a zostali v priebehu času stabilné na hodnote vyššej oproti východiskovým hodnotám.

Pediatrická populácia

Juvenilná idiopatická artritída

V programe klinického skúšania juvenilnej idiopatickej artritídy bolo vystavených akejkoľvek dávke baricitinibu celkovo 220 pacientov vo veku od 2 do menej ako 18 rokov, čo predstavuje 326 pacientorokov expozície.

U pediatrických pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou liečených baricitinibom v placebom kontrolovanom dvojito zaslepenom klinickom skúšaní s randomizovaným vysadením liečby (n = 82) bola bolesť hlavy veľmi častá (11 %), neutropénia < 1 000 buniek/mm³ bola častá (2,4 %, jeden pacient) a pľúcna embólia bola častá (1,2 %, jeden pacient).

Pediatrická atopická dermatitída

Hodnotenie bezpečnosti u detí a dospievajúcich je založené na údajoch o bezpečnosti zo štúdie fázy III BREEZE-AD-PEDS, v ktorej 466 pacientov vo veku od 2 do 18 rokov dostalo akúkoľvek dávku baricitinibu. Celkovo bol bezpečnostný profil u týchto pacientov porovnateľný s profilom pozorovaným u dospeljej populácie. Neutropénia (< 1 x 10⁹ buniek/l) bola častejšia (1,7 %) v porovnaní s dospelými.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: +421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

4.9 Predávkovanie

V klinických skúšaníach sa dospelým pacientom počas 10 dní podávali jednotlivé dávky do 40 mg a opakované dávky do 20 mg denne bez prejavov toxicity, ktorá by obmedzila dávkovanie. Neboli zistené žiadne konkrétne toxické prejavy. Farmakokinetické údaje o jednotlivjej dávke 40 mg u zdravých dobrovoľníkov naznačujú, že sa do 24 hodín očakáva vyše 90 % eliminácia podanej dávky. V prípade predávkovania sa odporúča, aby bol pacient sledovaný na prejavy a príznaky nežiaducich reakcií. Pacienti, u ktorých sa objavia nežiaduce reakcie, majú dostať vhodnú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, selektívne imunosupresíva, ATC kód: L04AF02

Mechanizmus účinku

Baricitinib je selektívny a reverzibilný inhibítor Janus kinázy (JAK)1 a JAK2. V testoch na izolovaných enzýmoch baricitinib inhiboval aktivity JAK1, JAK2, tyrozínkinázy 2 a JAK3 s hodnotami IC₅₀ 5,9; 5,7, 53 a > 400 nM, v uvedenom poradí.

Janus kinázy (JAK) sú enzýmy, ktoré z receptorov na povrchu bunky prenášajú intracelulárne signály pre množstvo cytokínov a rastových faktorov zapojených do hematopoézy, zápalu a funkcie imunitného systému. V rámci vnútrobunkovej signálnej dráhy JAK fosforylujú a tým aktivujú signálne transduktory a aktivátory transkripcie (STAT), čím dochádza k aktivácii génovej expresie vo vnútri bunky. Baricitinib moduluje tieto signálne dráhy čiastočnou inhibíciou enzymatickej aktivity JAK1 a JAK2, čím sa zníži fosforylácia a aktivácia STAT.

Farmakodynamické účinky

Inhibícia fosforylácie STAT3 indukovanej interleukínom IL-6

Podávanie baricitinibu malo za následok od dávky lieku závislú inhibíciu fosforylácie STAT3 indukovanej IL-6 v krvi zdravých osôb s maximálnou inhibíciou pozorovanou 2 hodiny po podaní dávky, ktorá sa do 24 hodín vrátila na hodnotu blízku základnej hodnote.

Imunoglobulíny

Priemerné hodnoty sérových IgG, IgM a IgA klesli do 12 týždňov od začiatku liečby a zostali stabilné na hodnote nižšej ako boli základné hodnoty počas najmenej 104 týždňov. U väčšiny pacientov sa zmeny v imunoglobulínoch vyskytovali v normálnom referenčnom rozsahu.

Lymfocyty

Priemerný absolútny počet lymfocytov sa zvýšil do 1 týždňa od začiatku liečby, vrátil sa na základnú hodnotu do 24. týždňa a potom ostal stabilný počas najmenej 104 týždňov. U väčšiny pacientov sa zmeny počtu lymfocytov vyskytovali v normálnom referenčnom rozsahu.

C-reaktívny proteín

U pacientov s reumatoidnou artritídou bol pozorovaný pokles C-reaktívneho proteínu v sére (CRP) už v 1. týždni od začiatku liečby a počas celého podávania lieku sa táto hodnota udržala.

Kreatinín

V klinických skúšaníach baricitinib indukoval vyššie priemerné zvýšenie hladiny sérového kreatinínu s hodnotou 3,8 μmol/l po dvoch týždňoch liečby, hodnoty ktorého potom zostali stabilné. Môže to byť v dôsledku baricitinibovej inhibície sekrécie kreatinínu v renálnych tubuloch. Preto odhad glomerulárnej filtrácie na základe sérového kreatinínu môže byť mierne znížený, bez skutočného zníženia funkcie obličiek alebo výskytu renálnych nežiaducich reakcií. Pri ložiskovej alopecii priemerný sérový kreatinín naďalej stúpal až do 52. týždňa. Pri atopickej dermatitíde a ložiskovej alopecii sa baricitinib spájal s poklesom hodnoty cystatínu C (používaného tiež na odhad rýchlosti glomerulárnej filtrácie) v 4. týždni, pričom neskôr nebol zaznamenaný už žiaden ďalší pokles.

Kožné modely in vitro

V *in-vitro* ľudskom kožnom modeli vystavenom vplyvu prozápalových cytokínov (t.j. IL-4, IL-13, IL-31), baricitinib znižoval expresiu pSTAT3 v epidermálnych keratínocytoch a zvyšoval expresiu filagrínu, proteínu, ktorý zohráva úlohu v bariérovej funkcii kože a v patogenéze atopickej dermatitídy.

Vakcinačná štúdia

Vplyv baricitinibu na humorálnu odpoveď na neživé vakcíny sa hodnotil u 106 pacientov s reumatoidnou artritídou stabilne užívajúcich 2 alebo 4 mg baricitinibu, ktorí dostávali inaktivovanú pneumokokovú alebo tetanusovú vakcínu. Väčšina týchto pacientov (n = 94) užívala súčasne metotrexát. Pre celkovú populáciu pneumokoková vakcinácia viedla k uspokojivej IgG imunitnej

odpovedi u 68 % (95 % CI: 58,4 %, 76,2 %) pacientov. U 43,1 % (95 % CI: 34 %, 52,8 %) pacientov sa dosiahla uspokojivá IgG imunitná odpoveď na očkovanie proti tetanu.

Klinická účinnosť

Reumatoidná artritída

Účinnosť a bezpečnosť baricitinibu podávaného raz denne boli hodnotené v 4 randomizovaných, dvojito zaslepených, multicentrických klinických skúšaní fázy III u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou reumatoidnou artritídou diagnostikovanou v súlade s kritériami ACR/EULAR 2010 (tabuľka č. 3). Pri vstupnom vyšetrení sa vyžadovala prítomnosť najmenej 6 bolestivých a 6 opuchnutých kĺbov. Všetci pacienti, ktorí absolvovali tieto klinické skúšania, boli vhodní na zaradenie do dlhodobého predĺženia klinického skúšania s ďalšou liečbou v trvaní najviac 7 rokov.

Tabuľka č. 3. Zhrnutie klinického skúšania (KS)

Názov KS (trvanie)	Populácia (počet)	Liečebné ramená	Zhrnutie výsledkov kľúčových meraní
RA-BEGIN (52 týždňov)	neliečení MTX ¹ (584)	<ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib 4 mg QD • Baricitinib 4 mg QD + MTX • MTX 	<ul style="list-style-type: none"> • Primárny koncový ukazovateľ: ACR20 v 24. týždni • Fyzické funkcie (HAQ-DI) • RTG progresia (mTSS) • Nízka aktivita ochorenia a remisia (SDAI)
RA-BEAM (52 týždňov)	MTX-IR ² (1305)	<ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib 4 mg QD • Adalimumab 40 mg SC Q2W • placebo <p>Všetci pacienti užívajú aj MTX</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primárny koncový ukazovateľ: ACR20 v 12. týždni • Fyzické funkcie (HAQ-DI) • RTG progresia (mTSS) • Nízka aktivita ochorenia a remisia (SDAI) • Ranná stuhnutosť kĺbov
RA-BUILD (24 týždňov)	cDMARD-IR ³ (684)	<ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib 4 mg QD • Baricitinib 2 mg QD • placebo <p>Ak sú na začiatku KS stabilní na cDMARD, užívajú aj cDMARD⁵</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primárny koncový ukazovateľ: ACR20 v 12. týždni • Fyzické funkcie (HAQ-DI) • Nízka aktivita ochorenia a remisia (SDAI) • RTG progresia (mTSS) • Ranná stuhnutosť kĺbov
RA-BEACON (24 týždňov)	TNF-IR ⁴ (527)	<ul style="list-style-type: none"> • Baricitinib 4 mg QD • Baricitinib 2 mg QD • placebo <p>Užívajú aj cDMARD⁵</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primárny koncový ukazovateľ: ACR20 v týždni č. 12 • Fyzické funkcie (HAQ-DI) • Nízka aktivita ochorenia a remisia (SDAI)

Skratky: IR = neadekvátny respondér; QD = raz denne; Q2W = raz za 2 týždne; SC = subkutánne; ACR = American College of Rheumatology; SDAI = zjednodušený index aktivity ochorenia; HAQ-DI = Dotazník hodnotenia zdravia - index postihnutia; mTSS = modifikované celkové Sharpovo skóre

¹ Pacienti, ktorým boli podané menej ako 3 dávky metotrexátu (MTX); dovedy neliečení konvenčnými ani biologickými DMARD.

² Pacienti, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na MTX (+/- iné cDMARD); neliečení biologickými liekmi.

³ Pacienti, ktorí mali nedostatočnú odpoveď alebo s neznášanlivosťou na ≥ 1 cDMARD; neliečení biologickými liekmi.

⁴ Pacienti, ktorí mali nedostatočnú odpoveď alebo s neznášanlivosťou na ≥ 1 bDMARD; vrátane najmenej jedného inhibítora TNF .

⁵ Najčastejšie súbežne užívané cDMARD zahŕňali MTX, hydroxychlorochín, leflunomid a sulfasalazín.

Klinická odpoveď

Vo všetkých klinických skúšaníach mali pacienti liečení baricitinibom 4 mg raz denne štatisticky významne vyššiu odpoveď ACR20, ACR50 a ACR70 v 12. týždni v porovnaní s placebom, metotrexátom (MTX) alebo adalimumabom (tabuľka č. 4). Doba nástupu účinku bola rýchla pri meraniach s významne vyššími odpoveďami pozorovanými už v 1. týždni. Pozorovaná bola nepretržitá, nemenná miera odpovede, pričom odpovede ACR20/50/70 sa udržali ešte najmenej 2 roky vrátane dlhodobého predĺženia klinického skúšania.

Liečba baricitinibom 4 mg v monoterapii alebo v kombinácii s cDMARD mala za následok významnejšie zlepšenie všetkých jednotlivých zložiek ACR vrátane počtu bolestivých a opuchnutých kĺbov, celkového hodnotenia pacienta a lekára, HAQ-DI, hodnotenia bolesti a CRP, v porovnaní s placebom, MTX alebo adalimumabom.

V žiadnej podskupine sa nepozorovali významné rozdiely v účinnosti či bezpečnosti definované typom súbežne podávaného DMARD v kombinácii s baricitinibom.

Remisia a nízka aktivita ochorenia

Štatisticky významne vyššie percento pacientov liečených baricitinibom 4 mg v porovnaní s placebom alebo MTX dosiahlo remisiu ($SDAI \leq 3,3$ a $CDAI \leq 2,8$) alebo nízku aktivitu ochorenia či remisiu ($DAS28-ESR$ alebo $DAS28-hsCRP \leq 3,2$ a $DAS28-ESR$ alebo $DAS28-hsCRP < 2,6$) v 12. a 24. týždni (tabuľka č. 4).

Vyššia miera výskytu remisie v porovnaní s placebom bola pozorovaná už vo 4. týždni. Miera výskytu remisie a nízkej aktivity ochorenia sa udržala najmenej 2 roky. Údaje z dlhobehj predĺženej štúdie až do 6-ročného sledovania naznačujú pretrvávajúcu mieru výskytu nízkej aktivity/remisie ochorenia.

Tabuľka č. 4: Odpoveď, remisia a fyzická aktivita

Klinické skúšanie	RA-BEGIN Pacienti neliečení MTX			RA-BEAM Pacienti s MTX-IR			RA-BUILD Pacienti s cDMARD-IR			RA-BEACON Pacienti s TNF-IR		
	MTX	BARI 4 mg	BARI 4 mg + MTX	PBO	BARI 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg
N	210	159	215	488	487	330	228	229	227	176	174	177
ACR20:												
12. týždeň	59 %	79 % ^{***}	77 % ^{***}	40 %	70 % ^{***†}	61 % ^{***}	39 %	66 % ^{***}	62 % ^{***}	27 %	49 % ^{***}	55 % ^{***}
24. týždeň	62 %	77 % ^{**}	78 % ^{***}	37 %	74 % ^{***†}	66 % ^{***}	42 %	61 % ^{***}	65 % ^{***}	27 %	45 % ^{***}	46 % ^{***}
52. týždeň	56 %	73 % ^{***}	73 % ^{***}		71 % ^{††}	62 %						
ACR50:												
12. týždeň	33 %	55 % ^{***}	60 % ^{***}	17 %	45 % ^{***††}	35 % ^{***}	13 %	33 % ^{***}	34 % ^{***}	8 %	20 % ^{**}	28 % ^{***}
24. týždeň	43 %	60 % ^{**}	63 % ^{***}	19 %	51 % ^{***}	45 % ^{***}	21 %	41 % ^{***}	44 % ^{***}	13 %	23 % [*]	29 % ^{***}
52. týždeň	38 %	57 % ^{***}	62 % ^{***}		56 % [†]	47 %						
ACR70:												
12. týždeň	16 %	31 % ^{***}	34 % ^{***}	5 %	19 % ^{***†}	13 % ^{***}	3 %	18 % ^{***}	18 % ^{***}	2 %	13 % ^{***}	11 % ^{**}
24. týždeň	21 %	42 % ^{***}	40 % ^{***}	8 %	30 % ^{***†}	22 % ^{***}	8 %	25 % ^{***}	24 % ^{***}	3 %	13 % ^{***}	17 % ^{***}
52. týždeň	25 %	42 % ^{***}	46 % ^{***}		37 %	31 %						
DAS28-hsCRP ≤ 3,2:												
12. týždeň	30 %	47 % ^{***}	56 % ^{***}	14 %	44 % ^{***††}	35 % ^{***}	17 %	36 % ^{***}	39 % ^{***}	9 %	24 % ^{***}	32 % ^{***}
24. týždeň	38 %	57 % ^{***}	60 % ^{***}	19 %	52 % ^{***}	48 % ^{***}	24 %	46 % ^{***}	52 % ^{***}	11 %	20 % [*]	33 % ^{***}
52. týždeň	38 %	57 % ^{***}	63 % ^{***}		56 % [†]	48 %						
SDAI ≤ 3,3:												
12. týždeň	6 %	14 % [*]	20 % ^{***}	2 %	8 % ^{***}	7 % ^{***}	1 %	9 % ^{***}	9 % ^{***}	2 %	2 %	5 %
24. týždeň	10 %	22 % ^{**}	23 % ^{***}	3 %	16 % ^{***}	14 % ^{***}	4 %	17 % ^{***}	15 % ^{***}	2 %	5 %	9 % ^{**}
52. týždeň	13 %	25 % ^{**}	30 % ^{***}		23 %	18 %						
CDAI ≤ 2,8:												
12. týždeň	7 %	14 % [*]	19 % ^{***}	2 %	8 % ^{***}	7 % ^{**}	2 %	10 % ^{***}	9 % ^{***}	2 %	3 %	6 %
24. týždeň	11 %	21 % ^{**}	22 % ^{**}	4 %	16 % ^{***}	12 % ^{***}	4 %	15 % ^{***}	15 % ^{***}	3 %	5 %	9 % [*]
52. týždeň	16 %	25 % [*]	28 % ^{**}		22 %	18 %						
HAQ-DI Minimálny klinicky významný rozdiel (zníženie HAQ-DI skóre o ≥ 0,30):												
12. týždeň	60 %	81 % ^{***}	77 % ^{***}	46 %	68 % ^{***}	64 % ^{***}	44 %	60 % ^{***}	56 % ^{**}	35 %	48 % [*]	54 % ^{***}
24. týždeň	66 %	77 % [*]	74 %	37 %	67 % ^{***†}	60 % ^{***}	37 %	58 % ^{***}	55 % ^{***}	24 %	41 % ^{***}	44 % ^{***}
52. týždeň	53 %	65 % [*]	67 % ^{**}		61 %	55 %						

Poznámka: Percento respondérov v každom časovom intervale randomizovaných na začiatku liečby (N). Pacienti, ktorí ukončili liečbu alebo dostali záchrannú terapiu, boli potom považovaní za non-respondérov. Skratky: ADA = adalimumab; BARI = baricitinib; IR = neadekvátny respondér; MTX = metotrexát; PBO = placebo

* $p \leq 0,5$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ oproti placebo (v klin. skúšaní RA-BEGIN oproti MTX)

† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ oproti adalimumabu

RTG odpoveď

Účinok baricitinibu na progresiu štruktúrného poškodenia kĺbov bol hodnotený pomocou RTG v klinických skúšaní RA-BEGIN, RA-BEAM a RA-BUILD a bol vyhodnotený podľa modifikovaného celkového Sharpovho skóre (mTSS) a jeho zložiek, skóre erózie a skóre zúženia kĺbovej štrbiny.

Liečba baricitinibom 4 mg mala za následok štatisticky významnú inhibíciu progresie poškodenia kĺbovej štrbiny (tabuľka č. 5). Analýzy skóre erózie a skóre zúženia kĺbovej štrbiny sa zhodovali s celkovými skóre. Percento pacientov bez RTG progresie (zmena mTSS \leq 0) bolo významne vyššie s baricitinibom 4 mg ako s placebom v 24. a 52. týždni.

Tabuľka č. 5. RTG zmeny

Klinické skúšanie	RA-BEGIN			RA-BEAM			RA-BUILD		
	Pacienti neliečení MTX			Pacienti s MTX-IR			Pacienti s cDMARD-IR		
Skupina liečby	MTX	BARI 4 mg	BARI 4 mg + MTX	PBO ^a	BARI 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg
Modifikované celkové Sharpovo skóre, priemerná zmena od vstupných údajov:									
24. týždeň	0,61	0,39	0,29*	0,90	0,41***	0,33***	0,70	0,33*	0,15**
52. týždeň	1,02	0,80	0,40**	1,80	0,71***	0,60***			
Percento pacientov bez RTG progresie^b:									
24. týždeň	68 %	76 %	81 %**	70 %	81 %***	83 %***	74 %	72 %	80 %
52. týždeň	66 %	69 %	80 %**	70 %	79 %**	81 %**			

Skratky: ADA = adalimumab; BARI = baricitinib; IR = neadekvátny respondér; MTX = metotrexát; PBO = placebo

^a Údaje o placebe v 52. týždni odvodené pomocou lineárnej extrapolácie

^b Žiadna progresia definovaná ako zmena mTSS \leq 0.

* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ oproti placebu (v klin. skúšaní RA-BEGIN oproti MTX)

Odpoveď fyzických funkcií a výsledky súvisiace so zdravím

Liečba baricitinibom 4 mg v monoterapii alebo v kombinácii s cDMARD mala za následok významnejšie zlepšenie fyzických funkcií (HAQ-DI) a bolesti (na vizuálnej analógovej stupnici 0 - 100) ako pri všetkých komparátoroch (placebe, MTX, adalimumabe). Zlepšenie bolo pozorované už v 1. týždni a v klinických skúšaní RA-BEGIN a RA-BEAM sa udržalo až 52 týždňov.

V klinických skúšaní RA-BEAM a RA-BUILD mala liečba baricitinibom 4 mg za následok významné zlepšenie priemerného trvania a závažnosti rannej stuhnutosti kĺbov oproti placebu alebo adalimumabu podľa hodnotenia denných elektronických diárov pacienta.

Vo všetkých klinických skúšaní, hlásili pacienti liečení baricitinibom zlepšenie kvality života hlásenej pacientom, na základe skóre fyzickej zložky dotazníka na hodnotenie kvality života Short Form (36) Health Survey (SF-36) a únavy, ako bolo zistené podľa únavového skóre Funkčného hodnotenia liečby chronických ochorení (FACIT-F).

Baricitinib 4 mg v porovnaní s 2 mg

Rozdiely v účinnosti pri podávaní 4 mg a 2 mg dávok boli najvýznamnejšie v populácii bDMARD-neadekvátnych respondérov (IR) (RA-BEACON), v ktorej bolo pozorované štatisticky významné zlepšenie zložiek ACR v počte opuchnutých kĺbov, v počte bolestivých kĺbov a v ESR pri 4 mg baricitinibu v porovnaní s placebom v 24. týždni, ale nie pri 2 mg baricitinibu v porovnaní s placebom. Okrem toho nástup účinku v oboch klinických skúšaní, RA-BEACON aj RA-BUILD, bol rýchlejší a miera účinku bola obvykle vyššia v skupinách s dávkou 4 mg oproti skupinám s dávkou 2 mg.

V dlhodobom predĺžení klinického skúšania boli pacienti z klinických skúšaní RA-BEAM, RA-BUILD a RA-BEACON, ktorí dosiahli trvalo nízku aktivitu ochorenia alebo remisiu (CDAI \leq 10) po najmenej 15 mesiacoch liečby baricitinibom 4 mg raz denne, opakovane randomizovaní v pomere 1:1 dvojito zaslepeným spôsobom na pokračovanie v liečbe 4 mg lieku raz denne alebo na zníženie dávky na 2 mg raz denne. U väčšiny pacientov sa udržala nízka aktivita ochorenia alebo remisia na základe skóre CDAI:

- v 12. týždni: 451/498 (91 %) pokračovanie so 4 mg oproti 405/498 (81 %) zníženiu na 2 mg ($p \leq 0,001$)
- v 24. týždni: 434/498 (87 %) pokračovanie so 4 mg oproti 372/498 (75 %) zníženiu na 2 mg ($p \leq 0,001$)
- v 48. týždni: 400/498 (80 %) pokračovanie so 4 mg oproti 343/498 (69 %) zníženiu na 2 mg ($p \leq 0,001$)
- v 96. týždni: 347/494 (70 %) pokračovanie so 4 mg oproti 297/496 (60 %) zníženiu na 2 mg ($p \leq 0,001$)

Väčšina pacientov, ktorí po znížení dávky lieku stratili status nízkej aktivity ochorenia alebo remisie, mohli znovu získať kontrolu nad ochorením potom, ako sa dávka vrátila na hodnotu 4 mg.

Dospelí s atopickou dermatitídou

Účinnosť a bezpečnosť baricitinibu v monoterapii alebo v kombinácii s topickými kortikosteroidmi (topical corticosteroids, TCS) sa posudzovali v 3 randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných 16-týždňových štúdiách fázy III (BREEZE-AD1, -AD2 a -AD7). Tieto štúdie zahŕňali 1 568 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou atopickou dermatitídou definovanou pomocou skóre globálneho hodnotenia investigátora (Investigator's Global Assessment – IGA skóre) ≥ 3 , skóre indexu plochy a závažnosti ekzému (Eczema Area and Severity Index - EASI skóre) ≥ 16 a pomocou hodnoty postihnutej plochy povrchu tela (body surface area, BSA) ≥ 10 %. Vhodní pacienti mali viac ako 18 rokov a v minulosti nedostatočnú odpoveď alebo intoleranciu na lokálnu liečbu. Pacientom bolo povolené podávať záchrannú liečbu (ktorá zahŕňala lokálnu alebo systémovú liečbu), a vtedy boli považovaní za non-respondérov (pacientov bez odpovede). Na začiatku štúdie BREEZE-AD7 boli všetci pacienti súbežne liečení lokálnymi kortikosteroidmi a pacienti mali povolené používať lokálne inhibitory kalcineurínu. Všetci pacienti, ktorí dokončili tieto štúdie, boli spôsobilí na zaradenie do dlhodobej pokračujúcej štúdie (BREEZE AD-3) na dobu najviac 2 rokov pokračujúcej liečby.

Randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia fázy III BREEZE-AD4 vyhodnocovala účinnosť baricitinibu v kombinácii s lokálnymi kortikosteroidmi počas 52 týždňov u 463 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou atopickou dermatitídou po zlyhaní, neznášanlivosti alebo kontraindikácii na perorálnu liečbu cyklosporínom.

Vstupná charakteristika

V placebom kontrolovaných štúdiách fázy III (BREEZE-AD1, -AD2, -AD7 a -AD4) bolo vo všetkých liečebných skupinách 37 % žien, 64 % belochov, 31 % aziatov a 0,6 % černochoch a priemerný vek bol 35,6 rokov. V týchto štúdiách malo 42 % až 51 % pacientov východiskovú hodnotu IGA 4 (ťažká atopická dermatitída) a 54 % až 79 % pacientov bola v minulosti podávaná systémová liečba atopickej dermatitídy. Priemerné vstupné skóre EASI bolo od 29,6 do 33,5; priemerná vstupná týždenná hodnota svrbenia (Itch Numerical Rating Scale, Itch NRS) bola v rozmedzí od 6,5 do 7,1; priemerná vstupná hodnota dermatologického indexu kvality života (Dermatology Life Quality Index, DLQI) bola v rozmedzí od 13,6 do 14,9 a priemerné vstupné skóre nemocničnej škály úzkosti a depresie (Hospital anxiety and Depression Scale, HADS) sa pohybovalo od 10,9 do 12,1.

Klinická odpoveď

16-týždňové štúdie s monoterapiou (BREEZE-AD1 a -AD2) a v kombinácii s TCS (BREEZE-AD7)

Významne vyšší podiel pacientov randomizovaných na baricitinib 4 mg dosiahol odpoveď IGA 0 alebo 1 (primárny cieľový ukazovateľ), EASI75 alebo zlepšenie svrbenia o ≥ 4 body podľa Itch NRS v porovnaní s placebom v 16. týždni (tabuľka 6). Obrázok 1 ukazuje priemernú percentuálnu zmenu oproti východiskovej hodnote EASI do 16. týždňa.

Významne vyššie percento pacientov randomizovaných na baricitinib 4 mg dosiaholo ≥ 4 -bodové zlepšenie Itch NRS v porovnaní s placebom (v prvom týždni liečby v BREEZE-AD1 a AD2 a hneď v druhom týždni liečby v BREEZE-AD7; $p < 0,002$).

Účinky liečby v podskupinách (hmotnosť, vek, pohlavie, rasa, závažnosť ochorenia a predchádzajúca liečba vrátane imunosupresív) boli v súlade s výsledkami v celkovej populácii štúdie.

Tabuľka 6. Účinnosť baricitinibu v 16. týždni (FAS^a)

Štúdia	Monoterapia						Kombinácia s TCS		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Skupina liečby	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO + TCS	BARI 2 mg + TCS	BARI 4 mg + TCS
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
IGA 0 alebo 1, % respondérov ^{b, c}	4,8 %	11,4 **	16,8 **	4,5	10,6 *	13,8 **	14,7	23,9	30,6**
EASI-75, % respondérov ^c	8,8 %	18,7 **	24,8 **	6,1	17,9 ** *	21,1 **	22,9	43,1*	47,7**
Itch NRS (≥ 4-bodové zlepšenie), % respondérov ^{c, d}	7,2 %	12,0	21,5 **	4,7	15,1 **	18,7 **	20,2	38,1*	44,0**

BARI = baricitinib; PBO = placebo

* štatisticky významné oproti placebo bez úpravy pre multiplicitu; ** štatisticky významné oproti placebo s úpravou pre multiplicitu.

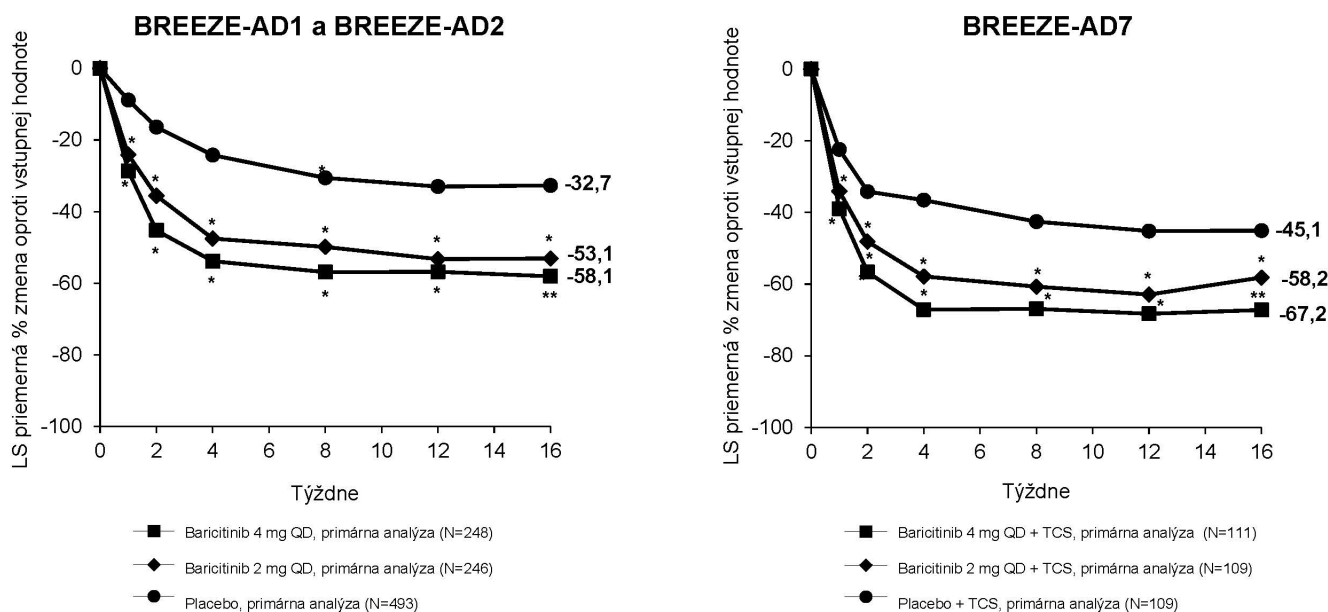
^a Komplexný súbor analýz (Full Analysis Set, FAS) vrátane všetkých randomizovaných pacientov.

^b Respondér (pacient s odpoveďou) bol definovaný ako pacient s IGA 0 alebo 1 („čistý“ alebo „takmer čistý“) so znížením o ≥ 2 body na IGA stupnici 0-4.

^c Imputácia non-respondérov (pacientov bez odpovede): Pacienti, ktorým bola podávaná záchranná liečba alebo im chýbali údaje, sa považovali za non-respondérov.

^d Výsledky v podskupine pacientov spôsobilých na vyhodnotenie (pacienti so vstupnou hodnotou Itch NRS ≥ 4).

Obrázok 1: Priemerná percentuálna zmena EASI oproti vstupnej hodnote (FAS)^a



LS = metóda najmenších štvorcov (least squares); *štatisticky významné oproti placebo bez úpravy pre multiplicitu ** štatisticky významné oproti placebo s úpravou pre multiplicitu.

^a Komplexný súbor analýz (FAS) vrátane všetkých randomizovaných pacientov. Údaje zozbierané po záchrannej liečbe alebo po trvalom ukončení užívania lieku sa považovali za chýbajúce. Priemerné LS

pochádzajú z analýz zmiešaného modelu opakovaných meraní (Mixed Model with Repeated Measures - MMRM).

Trvanie odpovede

Za účelom vyhodnotenia trvania odpovede bolo 1 373 pacientov liečených baricitinibom počas 16 týždňov v BREEZE-AD1 (N = 541), BREEZE-AD2 (N = 540) a BREEZE-AD7 (N = 292) vhodných na zaradenie do dlhodobej pokračujúcej štúdie BREEZE-AD3. Údaje sú dostupné po dobu najviac 68 týždňov kumulatívnej liečby u pacientov z BREEZE-AD1 a BREEZE-AD2 a najviac 32 týždňov kumulatívnej liečby u pacientov z BREEZE-AD7. Pokračujúca odpoveď bola zaznamenaná u pacientov s aspoň nejakou odpoveďou (IGA 0, 1 alebo 2) po začatí liečby baricitinibom.

Kvalita života/pacientmi hlásené výsledky pri atopickej dermatitíde

V oboch štúdiách s monoterapiou (BREEZE-AD1 a BREEZE-AD2) aj v štúdií so súbežnou liečbou TCS (BREEZE-AD7) baricitinib 4 mg v 16. týždni v porovnaní s placebom významne zlepšil výsledky hlásené pacientmi vrátane svrbenia (Itch NRS), spánku (ADSS), bolesti kože (skin pain NRS), kvality života (DLQI) a príznakov úzkosti a depresie (HADS), ktoré neboli upravené pre multiplicitu (pozri tabuľku 7).

Tabuľka 7. Kvalita života/pacientmi hlásené výsledky pri monoterapii baricitinibom a liečbe baricitinibom v kombinácii s TCS v 16. týždni (FAS)^a

Štúdia	Monoterapia						Kombinácia s TCS		
	BREEZE-AD1			BREEZE-AD2			BREEZE-AD7		
Skupina liečby	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO + TCS	BARI 2 mg + TCS	BARI 4 mg + TCS
N	249	123	125	244	123	123	109	109	111
ADSS položka 2 ≥ 2-bodové zlepšenie, % respondérov ^{c,d}	12,8	11,4	32,7*	8,0	19,6	24,4*	30,6	61,5*	66,7*
Priemerná zmena bolesti kože (skin pain NRS), (SE) ^b	-0,84 (0,24)	-1,58 (0,29)	-,93** (0,26)	-0,86 (0,26)	-2,61** (0,30)	-2,49** (0,28)	-2,06 (0,23)	-3,22* (0,22)	-3,73* (0,23)
Priemerná zmena DLQI, (SE) ^b	-2,46 (0,57)	-4,30* (0,68)	-6,76* (0,60)	-3,35 (0,62)	-7,44* (0,71)	-7,56* (0,66)	-5,58 (0,61)	-7,50* (0,58)	-8,89* (0,58)
Priemerná zmena HADS, (SE) ^b	-1,22 (0,48)	-3,22* (0,58)	-3,56* (0,52)	-1,25 (0,57)	-2,82 (0,66)	-3,71* (0,62)	-3,18 (0,56)	-4,75* (0,54)	-5,12* (0,54)

BARI = baricitinib; PBO = placebo

* štatisticky významné oproti placebu bez úpravy pre multiplicitu; ** štatisticky významné oproti placebu s úpravou pre multiplicitu.

^a Kompletný súbor analýz (FAS) vrátane všetkých randomizovaných pacientov.

^b Výsledky sú uvedené ako priemerná zmena LS oproti vstupným hodnotám (SE). Údaje zozbierané po záchranej liečbe alebo po trvalom ukončení užívania lieku sa považovali za chýbajúce. Priemerné LS pochádzajú z analýz zmiešaného modelu opakovaných meraní (Mixed Model with Repeated Measures - MMRM).

^c ADSS položka 2: Počet nočných prebudení kvôli svrbeniu.

^d Imputácia non-respondérov (pacientov bez odpovede): pacienti, ktorým bola podávaná záchranná liečba alebo ktorým chýbali údaje, sa považovali za non-respondérov. Výsledky v podskupine pacientov vhodných na hodnotenie (pacienti s ADSS položkou 2 ≥ 2 na začiatku štúdie).

Klinická odpoveď u pacientov so skúsenosťou s cyklosporínom alebo kontraindikáciou na cyklosporín (štúdia BREEZE-AD4)

Do štúdie bolo zaradených 463 pacientov, u ktorých došlo k zlyhaniu (n = 173), alebo neznášanlivosti perorálneho cyklosporínu (n = 75) alebo ktorí majú kontraindikáciu (n = 126) na perorálny cyklosporín. Primárnym cieľovým ukazovateľom bolo percento pacientov dosahujúcich EASI-75 v 16. týždni. Primárny a niektoré najdôležitejšie sekundárne cieľové ukazovatele v 16. týždni sú zhrnuté v tabuľke 8.

Tabuľka 8: Účinnosť baricitinibu v kombinácii s TCSa v 16. týždni v BREEZE-AD4 (FAS)^b

Štúdia	BREEZE- AD4		
	PBO ^a	OLU 2 mg ^a	OLU 4 mg ^a
Liečebná skupina			
N	93	185	92
EASI-75, % respondérov ^c	17,2 %	27,6 %	31,5 %*
IGA 0 alebo 1, % respondérov ^{c, e}	9,7 %	15,1 %	21,7 %*
Itch NRS (zlepšenie o ≥ 4 body), % respondérov ^{c, f}	8,2	22,9*	38,2**
Priemerná zmena DLQI (SE) ^d	-4,95 (0,752)	-6,57 (0,494)	-7,95** (0,705)

BARI = baricitinib; PBO = placebo

* štatisticky významné oproti placebo bez úpravy pre multiplicitu; ** štatisticky významné oproti placebo s úpravou pre multiplicitu.

^a Všetci pacienti boli na súbežnej liečbe lokálnymi kortikosteroidmi a pacienti mali povolené užívať lokálne inhibítory kalcineurínu.

^b Kompletný súbor analýz (FAS) zahŕňa všetkých randomizovaných pacientov.

^c Imputácia non-respondérov (pacientov bez odpovede): Pacienti, ktorým bola podávaná záchranná liečba alebo im chýbali údaje, sa považovali za non-respondérov.

^d Údaje zozbierané po záchrannej liečbe alebo po trvalom ukončení užívania lieku sa považovali za chýbajúce. Priemerné LS pochádzajú z analýz zmiešaného modelu opakovaných meraní (Mixed Model with Repeated Measures - MMRM).

^e Respondér (pacient s odpoveďou) bol definovaný ako pacient s IGA 0 alebo 1 („čistý“ alebo „takmer čistý“) so znížením hodnoty o ≥ 2 body na IGA stupnici 0-4.

^f Výsledky v podskupine pacientov vhodných na hodnotenie (pacienti s hodnotou itch NRS ≥ 4 na začiatku štúdie).

Ložisková alopecia

Účinnosť a bezpečnosť baricitinibu v dávke raz denne bola hodnotená v jednej adaptívnej štúdií fázy II/III (BRAVE-AA1) a v jednej štúdií fázy III (BRAVE-AA2). Časť štúdie fázy III BRAVE-AA1 a štúdia fázy III BRAVE-AA2 boli randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované, 36-týždňové štúdie s predĺženými fázami až do 200 týždňov. V oboch štúdiách fázy III boli pacienti randomizovaní na placebo, 2 mg alebo 4 mg baricitinibu v pomere 2 : 2 : 3. Vhodnými pacientmi boli dospelí muži vo veku 18 až 60 rokov a ženy vo veku 18 až 70 rokov, s aktuálnou epizódou ťažkej ložiskovej alopecie (strata vlasov postihujúca ≥ 50 % pokožky hlavy) dlhšou ako 6 mesiacov. Pacienti s aktuálnou epizódou dlhšou ako 8 rokov neboli vhodní, pokiaľ neboli na postihnutých oblastiach pokožky hlavy v posledných 8 rokoch pozorované obdobia opätovného rastu vlasov. Jedinými povolenými súbežnými terapiami na ložiskovú alopeciu boli finasterid (alebo iné inhibítory 5-alfa-reduktázy), perorálny alebo lokálny minoxidil a očný roztok na riasy bimatoprost, ak boli na začiatku štúdie podávané v stabilnej dávke.

Obe štúdie ako primárny cieľový ukazovateľ hodnotili percento pacientov, ktorí dosiahli skóre SALT (Severity of Alopecia Tool; Nástroj na zisťovanie závažnosti alopecie) ≤ 20 (80 % alebo viac pokožky

hlavy pokrytej vlasmi) v 36. týždni. Okrem toho sa v oboch štúdiách posudzovalo klinické hodnotenie straty obočia a rias pomocou 4-bodovej stupnice (ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss™ - ClinRO rozsah straty obočia; ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss™ - ClinRO rozsah straty rias).

Vstupné charakteristiky

Časť štúdie fázy III BRAVE-AA1 a štúdia fázy III BRAVE-AA2 zahŕňali 1 200 dospelých pacientov. Priemerný vek vo všetkých skupinách liečby bol 37,5 roka, 61 % pacientov tvorili ženy. Priemerné trvanie ložiskovej alopecie od nástupu ochorenia bolo 12,2 roka a priemerné trvanie aktuálnej epizódy straty vlasov bolo 3,9 roka. Stredné skóre SALT vo všetkých štúdiách bolo 96 (rovná sa 96 % straty vlasov na pokožke hlavy) a približne u 44 % pacientov bola hlásená univerzálna alopecia. Vo všetkých štúdiách sa u 69 % pacientov vyskytla významná alebo úplná strata obočia na začiatku liečby a u 58 % sa vyskytla významná alebo úplná strata rias, podľa nameraného skóre 2 alebo 3 ClinRO rozsahu straty obočia a rias. Približne 90 % pacientov dostalo najmenej jednu liečbu na ložiskovú alopeciu v určitom období pred zaradením do štúdií a 50 % dostalo najmenej jedno systémové imunosupresívum. Užívanie povolenej súbežnej liečby na ložiskovú alopeciu v priebehu štúdií bolo hlásené iba u 4,3 % pacientov.

Klinická odpoveď

V oboch štúdiách dosiahlo významne vyššie percento pacientov randomizovaných na baricitinib 4 mg raz denne skóre SALT ≤ 20 v 36. týždni v porovnaní s placebo, počínajúc 8. týždňom v štúdiu BRAVE-AA1 a 12. týždňom v štúdiu BRAVE-AA2. Konzistentná účinnosť bola pozorovaná vo väčšine sekundárnych cieľových ukazovateľov (tabuľka 9). Obrázok 2 ukazuje percento pacientov, ktorí do 36. týždňa dosiahli skóre SALT ≤ 20 .

Účinky liečby v podskupinách (pohlavie, vek, hmotnosť, EGFR – receptor epidermálneho rastového faktora, rasa, geografická oblasť, závažnosť ochorenia, trvanie aktuálnej epizódy ložiskovej alopecie) boli konzistentné s výsledkami celkovej populácie štúdií v 36. týždni.

Tabuľka 9. Účinnosť baricitinibu do 36. týždňa v súhrnných údajoch zo štúdií (Súhrn populácií^a s účinnosťou v 36. týždni)

	Súhrn údajov BRAVE-AA1 (časť štúdie fázy III) a BRAVE-AA2 (štúdia fázy III) *		
	Placebo N = 345	Baricitinib 2 mg N = 340	Baricitinib 4 mg N = 515
SALT ≤ 20 v 36. týždni	4,1 %	19,7 %**	34,0 %**
SALT ≤ 20 v 24. týždni	3,2 %	11,2 %	27,4 %**
ClinRO rozsahu straty obočia 0 alebo 1 v 36. týždni s ≥ 2 -bodovým zlepšením od začiatku liečby ^b	3,8 %	15,8 %	33,0 %**
ClinRO rozsahu straty rias 0 alebo 1 v 36. týždni s ≥ 2 -bodovým zlepšením od začiatku liečby ^b	4,3 %	12,0 %	33,9 %**
Zmena v Skindexe-16 upravenom pre emočnú doménu ložiskovej alopecie, priemer (SE) ^c	-11,33 (1,768)	-19,89 (1,788)	-23,81 (1,488)

	Súhrn údajov BRAVE-AA1 (časť štúdie fázy III) a BRAVE-AA2 (štúdia fázy III) *		
	Placebo N = 345	Baricitinib 2 mg N = 340	Baricitinib 4 mg N = 515
Zmena v Skindexe-16 upravenom pre funkčnú doménu ložiskovej alopecie, priemer (SE) ^c	-9,26 (1,605)	-13,68 (1,623)	-16,93 (1,349)

ClinRO = lekárom hlásený výsledok; SE = štandardná chyba

^a Súhrn populácií s účinnosťou v 36. týždni: Všetci pacienti zaradení do časti štúdie fázy III BRAVE-AA1 a do štúdie BRAVE-AA2.

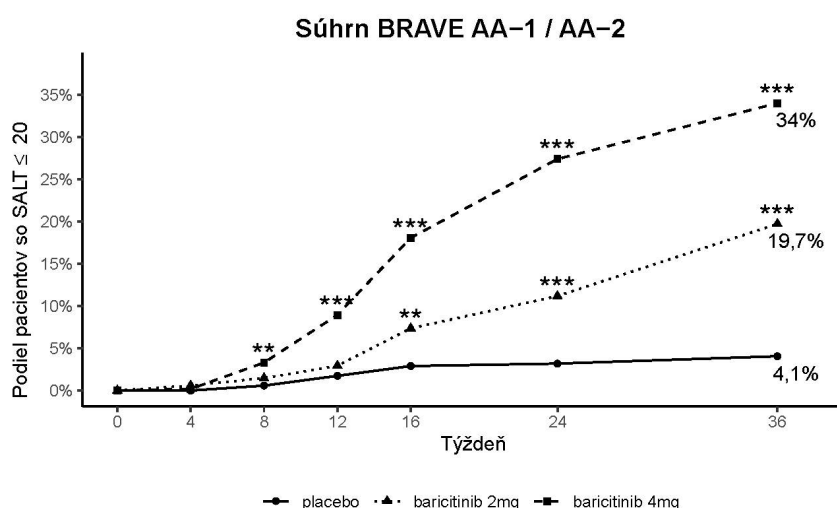
* Výsledky súhrnnej analýzy sú v súlade s výsledkami jednotlivých štúdií

** Štatisticky významné s úpravou pre multiplicitu v grafickej testovacej schéme v rámci každej jednotlivej štúdie.

^b Pacienti so skóre ClinRO rozsahu straty obočia ≥ 2 na začiatku liečby: 236 (placebo), 240 (baricitinib 2 mg), 349 (baricitinib 4 mg). Pacienti so skóre ClinRO rozsahu straty rias ≥ 2 na začiatku liečby: 186 (placebo), 200 (baricitinib 2 mg), 307 (baricitinib 4 mg). Obidva ClinRO rozsahu používajú 4-bodovú stupnicu odpovede v rozsahu od 0 označujúcej nulovú stratu obočia/rias po 3 označujúcu žiadne viditeľné obočie/riasy.

^c Veľkosti vzoriek pre analýzu na Skindexe-16 upravenom pre ložiskovú alopeciu v 36. týždni sú n = 256 (placebo), 249 (baricitinib 2 mg), 392 (baricitinib 4 mg).

Obrázok 2: Percento pacientov so SALT ≤ 20 do 36. týždňa



p-hodnota pre baricitinib verzus placebo $\leq 0,01$; *p-hodnota pre baricitinib verzus placebo $\leq 0,001$.

Účinnosť do 52. týždňa

Percento pacientov liečených baricitinibom a dosahujúcich SALT ≤ 20 po 36. týždni naďalej rástlo a v 52. týždni dosiahlo 39,0 % pacientov s baricitinibom 4 mg. Výsledky pre podskupiny podľa závažnosti ochorenia na začiatku liečby a trvania epizódy na začiatku liečby, boli v 52. týždni konzistentné s výsledkami pozorovanými v 36. týždni a s výsledkami v celkovej populácii štúdií.

Podštúdia so znižovaním dávky

V štúdiu BRAVE-AA2 boli pacienti, ktorí od počiatočnej randomizácie dostávali baricitinib 4 mg raz denne a v 52. týždni dosiahli SALT ≤ 20 , opakovane randomizovaní dvojito zaslepeným spôsobom na ďalšie podávanie 4 mg raz denne alebo na zníženú dávku 2 mg raz denne. Výsledky ukazujú, že

96 % pacientov, ktorí zostali na baricitinibe 4 mg a 74 % pacientov, ktorí boli opakovane randomizovaní na baricitinib 2 mg, si v 76. týždni udržali svoju odpoveď.

Juvenilná idiopatická artritída

Program klinického vývoja baricitinibu pre juvenilnú idiopatickú artritídu pozostával z jednej dokončenej pivotnej štúdie fázy III (JUVE-BASIS) a jednej prebiehajúcej dlhodobej otvorenej predĺženej štúdie bezpečnosti (JUVE-X).

JUVE-BASIS bola dvojito zaslepená placebom kontrolovaná štúdia s randomizovaným vysadením liečby (double-blind randomised withdrawal, DBW) trvajúca až 44 týždňov, hodnotiaca účinnosť a bezpečnosť baricitinibu pri podávaní raz denne pacientom s juvenilnou idiopatickou artritídou vo veku od 2 rokov do menej ako 18 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď alebo intoleranciu na liečbu aspoň 1 konvenčným syntetickým alebo biologickým DMARD. To zahŕňalo pacientov s polyartikulárnou juvenilnou idiopatickou artritídou (s pozitívnym reumatoidným faktorom alebo s negatívnym reumatoidným faktorom), juvenilnou idiopatickou artritídou s rozšíreným oligoartikulárnym priebehom, juvenilnou idiopatickou artritídou súvisiacou s entezitídou a juvenilnou psoriatickou artritídou, ako sú definované podľa kritérií Medzinárodnej ligy reumatologických asociácií (International League of Associations for Rheumatology, ILAR). Pacienti, ktorí sa zúčastnili JUVE-BASIS, boli vhodní na zaradenie do štúdie JUVE-X.

V JUVE-BASIS pacienti dostávali otvorenú liečbu baricitinibom raz denne počas približne 12 týždňov od vstupu do štúdie (baseline). Pacienti vo veku od 2 do menej ako 9 rokov dostávali 2 mg denne a pacienti vo veku od 9 do menej ako 18 rokov dostávali 4 mg denne, aby dosiahli ekvivalentnú expozíciu dávke 4 mg u dospelých. V 12. týždni bola u každého pacienta vyhodnotená odpoveď na liečbu (podľa kritérií PedACR30). Pacienti, ktorí dosiahli odpoveď aspoň PedACR30, boli randomizovaní (pomer 1:1) na liečbu placebom alebo na zachovanú rovnakú dávku baricitinibu v 32-týždňovej dvojito zaslepenej, placebom kontrolovannej fáze. Pacienti, ktorí nedosiahli PedACR30, dostali možnosť prihlásiť sa do JUVE-X.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti JUVE-BASIS bol čas do vzplanutia ochorenia od začiatku obdobia DBW do konca obdobia DBW.

Vstupné charakteristiky

Celkovo bolo do JUVE-BASIS zaradených 220 pacientov. Z toho 163 (74,4 %) pacientov bolo vhodných na randomizáciu do obdobia DBW buď na baricitinib (n = 82) alebo placebo (n = 81). 144 pacientov malo polyartikulárnu juvenilnú idiopatickú artritídu, 16 malo juvenilnú idiopatickú artritídu s rozšíreným oligoartikulárnym priebehom, 50 malo juvenilnú idiopatickú artritídu súvisiacu s entezitídou a 10 malo juvenilnú psoriatickú artritídu.

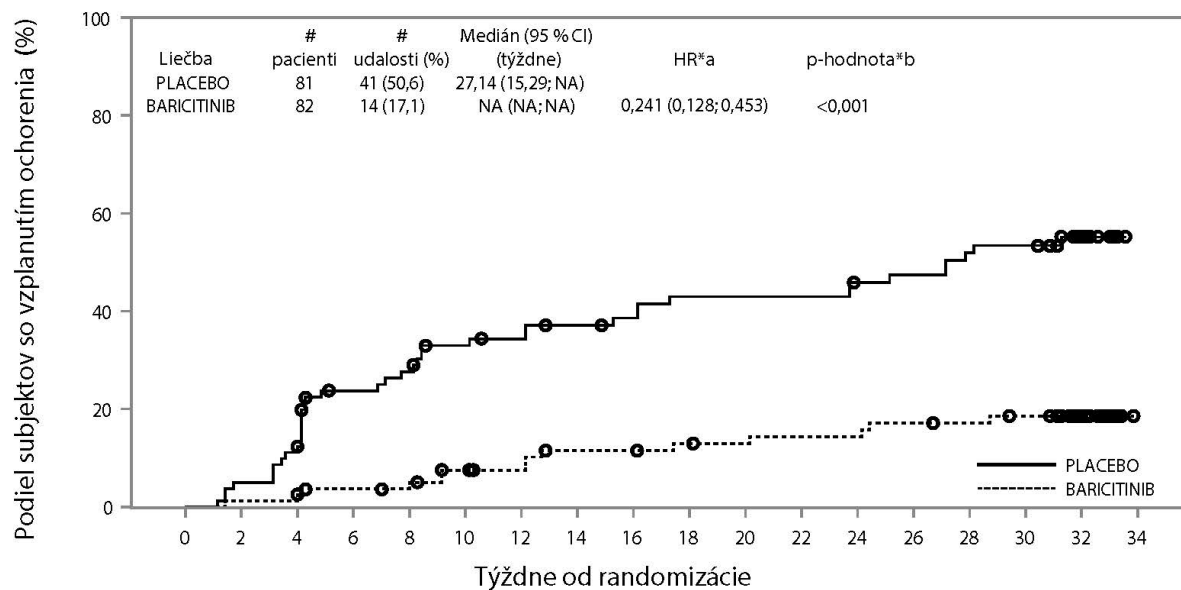
V JUVE-BASIS bol priemerný vek 13 rokov (štandardná odchýlka 3,0) a 69,1 % tvorili ženy. Počty pacientov vo vekových skupinách boli nasledovné: 2 až < 6 rokov: n = 6; 6 až < 9 rokov: n = 9; 9 až < 12 rokov: n = 30 a 12 až < 18 rokov: n = 175.

Priemerný čas od diagnózy juvenilnej idiopatickej artritídy, hlásený všetkými pacientmi v štúdiu, bol 4 roky. Použitie súbežných terapií bolo podobné v rámci liečebných skupín v období DBW (najčastejšie súbežné csDMARD zahŕňali MTX, sulfasalazín a leflunomid). Celkovo 127 (57,7 %) pacientov dostávalo na začiatku liečby MTX.

Klinická odpoveď

V JUVE-BASIS mala skupina pacientov liečených baricitinibom významne dlhší čas do vzplanutia ochorenia v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (obrázok 3). Okrem toho viac pacientov liečených baricitinibom dosiahlo hodnotu PedACR 30/50/70/90/100 počas obdobia DBW v porovnaní s placebom.

Obrázok 3. Čas do vzplanutia ochorenia počas DBW obdobia



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

CI = interval spoľahlivosti; HR = pomer rizika; NA = nevzťahuje sa; No. = číslo

*a HR – stratifikovaný podľa kategórií juvenilnej idiopatickej artritídy (polyartikulárna a rozšírená oligoartikulárna artritída verus artritída súvisiaca s entezitídou a juvenilná psoriatická artritída).

*b p-hodnota je z logrank testu stratifikovaného podľa kategórií juvenilnej idiopatickej artritídy (polyartikulárna a rozšírená oligoartikulárna artritída verus artritída súvisiaca s entezitídou a juvenilná psoriatická artritída).

Čas do vzplanutia ochorenia a výsledky skóre PedACR boli celkovo konzistentné naprieč podtypmi juvenilnej idiopatickej artritídy a charakteristikami populácie (vrátane veku, geografie, hmotnosti, predchádzajúceho použitia biologickej liečby, súbežnej liečby MTX alebo kortikosteroidmi) a boli konzistentné s výsledkami pre celkovú populáciu štúdie.

Pediatrická atopická dermatitída

Účinnosť a bezpečnosť baricitinibu v kombinácii s TCS sa hodnotili v jedinej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej 16-týždňovej štúdiu fázy III (BREEZE-AD-PEDS). Štúdia zahŕňala 483 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou atopickou dermatitídou definovanou IGA skóre ≥ 3 , EASI skóre ≥ 16 a postihnutím BSA ≥ 10 %. Vhodní pacienti boli vo veku 2 až menej ako 18 rokov a mali predchádzajúcu nedostatočnú odpoveď na lokálnu liečbu alebo ju netolerovali a boli kandidátmi na systémovú liečbu. Všetkým pacientom bola predpísaná súbežná liečba lokálnymi kortikosteroidmi s nízkou alebo strednou potenciou a pacientom bolo počas štúdie povolené používať lokálne inhibítory kalcineurínu. Pacienti boli randomizovaní na placebo alebo baricitinib s nízkou, strednou alebo vysokou testovacou dávkou (výsledkom bola expozícia ekvivalentná 1 mg, 2 mg alebo 4 mg u dospelých pacientov s AD v uvedenom poradí) v pomere 1:1:1:1. Štúdia zahŕňa pokračujúce dlhodobé predĺženie až do 4 rokov.

Vstupné charakteristiky

Vo všetkých liečebných skupinách bolo 76 % belochov, 15 % aziatov a 3 % černochoch, 50 % bolo ženského pohlavia a priemerný vek bol 12 rokov, pričom 72 % malo aspoň 10 rokov a 28 % malo menej ako 10 rokov. Pacienti vo veku 6 rokov a mladší tvorili 14 % populácie (6 rokov [N = 28], 5 rokov [N = 11], 4 roky [N = 16], 3 roky [N = 8], 2 roky [N = 5]). V tejto štúdiu malo 38 % pacientov východiskovú hodnotu IGA 4 (ťažká atopická dermatitída) a 42 % pacientov dostalo predchádzajúcu

systémovú liečbu atopickej dermatitídy. Východiskové skóre EASI sa pohybovalo od 12,2 do 70,8, východisková týždenná priemerná hodnota Itch NRS u pacientov vo veku aspoň 10 rokov bola 5,5 (SD = 2,6).

Klinická odpoveď

Štatisticky významne väčší podiel pacientov randomizovaných na baricitinib v dávke ekvivalentnej 4 mg dosiahol v 16. týždni odpoveď IGA 0 alebo 1 (primárny cieľ), EASI75 alebo zlepšenie Itch NRS o ≥ 4 body v porovnaní s placebom (tabuľka 10). Obrázok 4 ukazuje časový priebeh dosiahnutia IGA 0 alebo 1.

Účinky liečby v podskupinách (hmotnosť, vek, pohlavie, rasa, závažnosť ochorenia a predchádzajúca liečba vrátane imunosupresív) boli konzistentné s výsledkami v celkovej populácii štúdie.

Tabuľka 10. Účinnosť baricitinibu u pediatrických pacientov v 16. týždni ^a

Štúdia	BREEZE-AD-PEDS	
	PBO	BARI ekvivalent 4 mg
N	122	120
IGA 0 alebo 1, % respondérov ^{b,c}	16,4	41,7**
EASI75, % respondérov ^c	32,0	52,5**
Itch NRS (≥ 4 bodové zlepšenie), % respondérov ^{c,d}	16,4	35,5**

BARI = baricitinib; PBO = placebo

** Štatisticky významné v porovnaní s placebom s úpravou pre multiplicitu.

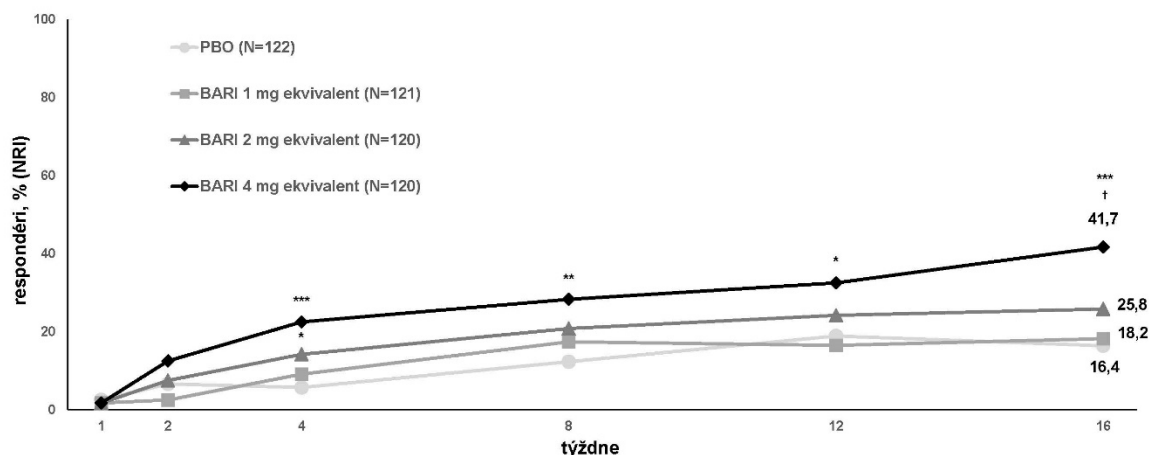
^a Populácia Intent to Treat (ITT, všetci randomizovaní pacienti)

^b Respondér bol definovaný ako pacient s IGA 0 alebo 1 („čistý“ alebo „takmer čistý“) so znížením o ≥ 2 body na stupnici IGA 0 – 4.

^c Imputácia non-respondérov: Pacienti, ktorí dostali záchrannú liečbu alebo s chýbajúcimi údajmi, boli považovaní za non-respondérov.

^d Uvedené výsledky pochádzajú z podskupiny pacientov vhodných na hodnotenie (pacienti vo veku ≥ 10 rokov s východiskovou hodnotou Itch NRS ≥ 4 , BARI 4 mg ekvivalent N = 62; Placebo, N = 55).

Obrázok 4. Časový priebeh dosiahnutia IGA 0 alebo 1 so zlepšením o ≥ 2 body u pediatrických pacientov do 16. týždňa



BARI = baricitinib; NRI = imputácia non-respondérov; PBO = placebo * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ oproti PBO (nominálna p-hodnota; logistická regresná analýza); † Štatisticky významné s úpravou pre multiplicitu

Signifikantne väčšia časť pacientov randomizovaných na baricitinib v dávke ekvivalentnej 4 mg dosiahla ≥ 4 -bodové zlepšenie Itch NRS v porovnaní s placebo už v 4. týždni (upravené pre multiplicitu).

Potreba súbežného používania TCS sa znížila, čo dokazuje medián zníženia gramového množstva použitého TCS pre dávku baricitinibu ekvivalentnú 4 mg oproti placebo počas 16 týždňov a väčší medián počtu dní bez TCS pre dávku baricitinibu ekvivalentnú 4 mg (25 dní) oproti placebo (11 dní) počas 16 týždňov.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s baricitinibom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatickej populácie s chronickou idiopatickou artritídou a ložiskovou alopeciou (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

Účinnosť baricitinibu do 12 mg/deň bola hodnotená u 71 pacientov s CANDLE (chronická atypická neutrofilná dermatóza s lipodystrofiou a zvýšenou teplotou, $n = 10$), stavmi súvisiacimi s CANDLE (CANDLE RC, $n = 9$), SAVI (stimulátor vaskulopatie spojenej s génom interferónu s nástupom v detstve, $n = 8$), juvenilná dermatomyozitída (JDM, $n = 5$) a Aicardi Goutières syndróm (AGS, $n = 39$). Celkový počet pacientorokov expozície (PYE) bol 251. V dôsledku metodologických nedostatkov nebolo možné vyvodiť jednoznačný záver o účinnosti baricitinibu u týchto pacientov. Hoci bezpečnostné vzorce vykazovali podobnosť s indikáciami pre dospelých, frekvencia nežiaducich účinkov bola vo všeobecnosti vyššia. V populácii AGS boli pozorované tri úmrtia; nie je zrejmé, či tieto úmrtia súviseli s liečbou baricitinibom.

Účinnosť a bezpečnosť baricitinibu sa hodnotila u 29 pacientov vo veku od 2 do < 18 rokov s aktívnou uveitídou spojenou s JIA alebo chronickou prednou protilátkovo pozitívnou uveitídou. Pacienti MTX-IR ($n = 10$) boli zaradení na baricitinib ($n = 5$) alebo adalimumab ($n = 5$); pacienti bDMARD-IR ($n = 19$) boli všetci zaradení na baricitinib. Baricitinib 2 mg sa podával raz denne pacientom vo veku 2 až < 9 rokov a 4 mg raz denne pacientom vo veku 9 až < 18 rokov, dávka adalimumabu bola 20 mg (ak < 30 kg) alebo 40 mg (ak ≥ 30 kg) raz za dva týždne.

Primárnym cieľom bol podiel pacientov s 2-stupňovým poklesom úrovně zápalu (buniek prednej komory) podľa kritérií SUN (štandardizácia nomenklatúry uveitídy, standardisation of uveitis

nomenclature) alebo poklesom na nulu do 24. týždňa v oku, ktoré bolo najzávažnejšie postihnuté na začiatku štúdie. Osem (33,3 %) pacientov odpovedalo na baricitinib (7 bDMARD-IR a 1 MTX-IR), avšak miera odpovedí medzi uvedenými dvoma kohortami nepreukázala štatistickú významnosť.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálnom podávaní baricitinibu bolo v rozsahu terapeutickú dávku pozorované zvýšenie systémovej expozície úmerné dávke lieku. FK baricitinibu sa lineárne mení s časom.

Absorpcia

Po perorálnom podávaní sa baricitinib rýchlo absorboval s mediánom t_{max} približne 1 hodiny (rozpätie 0,5 – 3,0 hod) a s absolútnou biologickou dostupnosťou približne 79 % (CV = 3,94 %). Príjem potravy viedol k zníženej expozícii o najviac 14 %, zníženiu C_{max} o najviac 18 % a omeškaniu t_{max} o 0,5 hodiny. Podávanie s jedlom nesúviselo s klinicky významným ovplyvnením expozície.

Distribúcia

Priemerný distribučný objem po podaní intravenózneho infúzie bol 76 l, čo naznačuje distribúciu baricitinibu do tkanív. Približne 50 % baricitinibu sa viaže na plazmatické proteíny.

Biotransformácia

Metabolizmus baricitinibu je sprostredkovaný CYP3A4, pričom sa zistilo, že menej ako 10 % dávky sa metabolizuje. V plazme sa nezistili žiadne metabolity. Vo farmakologickom klinickom skúšaní sa baricitinib vylučoval predovšetkým ako nezmenené liečivo močom (69 %) a stolicou (15 %) a boli identifikované iba 4 menšie oxidačné metabolity (3 v moči; 1 v stolici), ktoré tvorili približne 5 % a 1 % dávky v uvedenom poradí. *In vitro* je baricitinib substrátom CYP3A4, OAT3, Pgp, BCRP a MATE2-K a môže byť klinicky relevantným inhibítorom transportéra OCT1 (pozri časť 4.5). Baricitinib nie je inhibítorom OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 a MATE2-K transportérov v klinicky relevantných koncentráciách.

Eliminácia

Renálna eliminácia je hlavným mechanizmom vylučovania baricitinibu prostredníctvom glomerulárnej filtrácie a aktívnej sekrécie cez OAT3, Pgp, BCRP a MATE2-K. Vo farmakologickom klinickom skúšaní sa približne 75 % podávanej dávky lieku vylúčilo močom, zatiaľ čo asi 20 % dávky sa vylúčilo stolicou.

Priemerný zdanlivý klírens (CL/F) u pacientov s reumatoidnou artritídou bol 9,42 l/hod (CV = 34,3 %) a eliminačný polčas bol 12,5 hod (CV = 27,4 %). C_{max} v rovnovážnom stave je 1,4-násobne vyššia a AUC je v rovnovážnom stave 2,0-násobne vyššia u pacientov s reumatoidnou artritídou v porovnaní so zdravými osobami.

Priemerný zdanlivý klírens (CL/F) a eliminačný polčas u pacientov s atopickou dermatitídou bol 11,2 l/hod (CV = 33,0 %) a 12,9 hod (CV = 36,0 %) v uvedenom poradí. C_{max} a AUC v rovnovážnom stave u pacientov s atopickou dermatitídou sú 0,8-násobkom hodnôt zaznamenaných pri reumatoidnej artritíde.

Priemerný zdanlivý klírens (CL/F) a eliminačný polčas u pacientov s ložiskovou alopeciou bol 11,0 l/hod (CV = 36,0 %) a 15,8 hod (CV = 35,0 %) v uvedenom poradí. C_{max} a AUC v rovnovážnom stave u pacientov s ložiskovou alopeciou sú 0,9-násobkom hodnôt zaznamenaných pri reumatoidnej artritíde.

Porucha funkcie obličiek

Zistilo sa, že funkcia obličiek má významný vplyv na expozíciu baricitinibu. Priemerný pomer AUC u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek je 1,41 (90 % CI: 1,15-1,74) oproti pacientom s normálnou funkciou obličiek, ktorý je 2,22 (90 % CI: 1,81-2,73). Priemerný pomer C_{max} u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek je 1,16 (90 % CI: 0,92-1,45) oproti pacientom s normálnou funkciou obličiek, ktorých C_{max} je 1,46 (90 % CI: 1,17-1,83). Pre odporúčané dávkovania, pozri časť 4.2.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa nezistil žiadny klinicky významný vplyv na FK baricitinibu. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa užívanie baricitinibu neskúmalo.

Starší

Vek ≥ 65 rokov alebo ≥ 75 rokov nemá vplyv na expozíciu baricitinibu (C_{max} a AUC).

Pediatrická populácia

Farmakokinetika u pediatrických pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou

Polčas u pediatrických pacientov od 2 do menej ako 18 rokov bol 8 až 9 hodín.

Expozícia u pediatrických pacientov s hmotnosťou < 30 kg a ≥ 30 kg: U pacientov s telesnou hmotnosťou < 30 kg s priemerným vekom 8,1 (v rozsahu 2,0 - 16,0) rokov boli priemer a % CV pre AUC a C_{max} 381 h*ng/ml (76 %) a 62,1 ng/ml (39 %) v uvedenom poradí. U pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg s priemerným vekom 14,1 (v rozsahu 9,0 - 17,0) rokov bol priemer a % CV pre AUC a C_{max} 438 h*ng/ml (68 %) a 60,7 ng/ml (30 %) v uvedenom poradí.

Expozícia u pediatrických pacientov s hmotnosťou 10 až < 20 kg a 20 až < 30 kg: U pacientov s hmotnosťou 10 až < 20 kg s priemerným vekom 5,1 (v rozsahu 2,0 - 8,0) rokov bol priemer a % CV pre AUC 458 h*ng/ml (81 %) a C_{max} 77,6 ng/ml (38 %). U pacientov s hmotnosťou 20 až < 30 kg s priemerným vekom 10,3 (v rozsahu 6,0 - 16,0) rokov bol priemer a % CV pre AUC a C_{max} 327 h*ng/ml (66 %) a 51,2 ng/ml (22 %) v uvedenom poradí.

Farmakokinetika u pediatrických pacientov s atopickou dermatitídou

Priemerný polčas u pediatrických pacientov od 2 do menej ako 18 rokov bol 13 až 18 hodín.

Expozícia u pediatrických pacientov s hmotnosťou < 30 kg a ≥ 30 kg:

U pacientov s telesnou hmotnosťou < 30 kg s priemerným vekom 6,4 (v rozsahu 2,0 – 11,1) rokov boli priemer a % CV pre AUC a C_{max} 404 h*ng/ml (78 %) a 60,4 ng/ml (28 %) v uvedenom poradí.

U pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg s priemerným vekom 13,5 (v rozsahu 6,2 – 17,9) rokov boli priemer a % CV pre AUC a C_{max} 529 h*ng/ml (102 %) a 57,0 ng/ml (42 %) v uvedenom poradí.

Expozícia u pediatrických pacientov s hmotnosťou 10 až < 20 kg a 20 až < 30 kg:

U pacientov s telesnou hmotnosťou 10 až < 20 kg s priemerným vekom 4,8 (v rozsahu 2,0 - 6,9) rokov boli priemer a % CV pre AUC a C_{max} 467 h*ng/ml (80 %) a 73,4 ng/ml (21 %) v uvedenom poradí.

U pacientov s telesnou hmotnosťou 20 až < 30 kg s priemerným vekom 7,5 (v rozsahu 4,8 - 11,1) rokov boli priemer a % CV pre AUC a C_{max} 363 h*ng/ml (72 %) a 52,0 ng/ml (21 %) v uvedenom poradí.

Iné vnútorné faktory

Telesná hmotnosť, vek, pohlavie, rasa ani národnosť nemali klinicky významný vplyv na FK baricitinibu u dospelých pacientov. Priemerný vplyv vnútorných faktorov na parametre FK (AUC

a C_{max}) sa obvykle nachádzal v rámci interindividuálnej variability FK baricitinibu. Preto na základe týchto patientskych faktorov nie je potrebná úprava dávky lieku.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

U myši, potkanov a psov bol pozorovaný pokles počtu lymfocytov, eozinofilov a bazofilov, ako aj lymfoidná deplécia v orgánoch/tkanivách imunitného systému. U psov pri expozíciách približne 7-násobne vyšších ako pri expozícii u ľudí boli pozorované oportúnne infekcie súvisiace s demodikózou (svrab). U myši, potkanov a psov pri expozíciách približne 6- až 36-násobne vyšších ako expozícia u ľudí bol pozorovaný pokles počtu červených krviniek. U niektorých psov aj u kontrolných zvierat bol pozorovaný nízky výskyt degenerácie sternálnej rastovej doštičky, pričom vzhľadom na závažnosť degenerácie existuje vzťah medzi dávkou a účinkom. V súčasnosti nie je známe, či je to klinicky významné.

V štúdiách reprodukčnej toxikológie na potkanoch a králikoch baricitinib preukázal redukciu rastu/hmotnosti plodu a vznik kostrových malformácií (pri približne 10- a 39-krát vyššej expozícii ako u ľudí, v uvedenom poradí). Pri expozícii 2-krát vyššej ako u ľudí neboli na základe AUC pozorované žiadne nežiaduce účinky na plod.

V kombinovaných štúdiách fertility na potkaních samcoch/samiciach baricitinib znižoval celkovú reprodukčnú výkonnosť (indexy poklesu fertility a počatia). U potkaních samíc sa vyskytol pokles počtu žltých teliesok a implantačných miest, nárast predimplantačných strát a/alebo nežiaducich účinkov na vnútromaternicové prežitie embryí. Keďže sa u potkaních samcov nevyskytli žiadne účinky na spermatogézu (podľa histopatologického hodnotenia) ani na cieľové ukazovatele semena /spermií, pokles celkovej reprodukčnej výkonnosti bol pravdepodobne výsledkom pôsobenia na samice.

Baricitinib bol objavený v mlieku laktujúcich potkanov. V štúdiu zameranej na prenatálny a postnatálny vývin bol pozorovaný pokles hmotnosti mláďat a pokles postnatálneho prežitia pri expozíciách 4- a 21-krát vyšších ako sú expozície u ľudí, v uvedenom poradí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadrá tabliet

mikrokryštalická celulóza
sodná soľ kroskarmelózy
stearát horečnatý
manitol

Obalová vrstva

červený oxid železitý (E172)
lecitín (sójový) (E322)
makrogol
polyvinylalkohol
mastenec
oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Olumiant 1 mg filmom obalené tablety

Polyvinylchlorid/polyetylén/polychlórtrifluóretylén - hliníkové blistre v škatuliach so 14 alebo 28 filmom obalenými tabletami.

Polyvinylchlorid/hliník/orientovaný polyamid - hliníkové perforované blistre s jednorazovou dávkou v škatuliach po 28 x 1 filmom obalená tableta.

Olumiant 2 mg a 4 mg filmom obalené tablety

Polyvinylchlorid/polyetylén/polychlorotrifluoroetylén - hliníkové blistre v škatuliach so 14, 28, 35, 56, 84 alebo 98 filmom obalenými tabletami.

Polyvinylchlorid/hliník/orientovaný polyamid - hliníkové perforované blistre s jednorazovou dávkou v škatuliach po 28 x 1 alebo 84 x 1 filmom obalená tableta.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a ďalšie zaobchádzanie

U pediatrických pacientov, ktorí nie sú schopní prehltnúť celé tablety, možno zvážiť rozpustenie tabliet vo vode. Na rozpustenie tablety sa má použiť iba voda. Má sa rozpustiť len taký počet tabliet, koľko je potrebných na dávku.

- Celú tabletu vložte do nádoby s 5 - 10 ml vody izbovej teploty a jemným krúživým pohybom rozpustite. Môže trvať až 10 minút, kým sa tableta rozpustí a vytvorí zakalenú svetloružovú suspenziu. Nejaká časť sa môže usadiť.
- Po rozpustení tablety, suspenziu opäť jemne krúživým pohybom rozmiešajte a ihneď celú podajte.
- Nádobu vypláchnite s 5 - 10 ml vody izbovej teploty a ihneď podajte celý obsah.

Tableta rozpustená vo vode je stabilná až 4 hodiny pri izbovej teplote.

Ak z akéhokoľvek dôvodu nie je podaná celá suspenzia, nerozpúšťajte a nepodávajte ďalšiu tabletu, ale počkajte do ďalšej plánovanej dávky.

Všetky nepoužitie lieky alebo odpadové materiály sa majú zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Olumiant 1 mg filmom obalené tablety

EU/1/16/1170/017

EU/1/16/1170/018

EU/1/16/1170/019

Olumiant 2 mg filmom obalené 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 filmom obalené 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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. februára 2017

Dátum posledného predĺženia: 12. novembra 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

30. mája 2024

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.