

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Olumiant 2 mg comprimidos recubiertos con película  
Olumiant 4 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### Olumiant 2 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 2 mg de baricitinib.

### Olumiant 4 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 4 mg de baricitinib.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

### Olumiant 2 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos de forma oblonga, de 9,0 x 7,5 mm, de color rosa claro, grabados con "Lilly" en una cara y "2" en la otra.

### Olumiant 4 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos redondos de 8,5 mm, de color rosa de intensidad media, grabados con "Lilly" en una cara y "4" en la otra.

Los comprimidos tienen una zona ahuecada en cada cara.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Olumiant está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. Olumiant se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato (ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1 para los datos disponibles sobre diferentes combinaciones).

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por médicos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la artritis reumatoide.

#### Posología

La dosis recomendada de Olumiant es de 4 mg una vez al día. Una dosis de 2 mg una vez al día es apropiada para pacientes con edad  $\geq 75$  años y puede ser apropiada para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes. También se puede considerar la administración de una dosis de

2 mg una vez al día en pacientes que hayan alcanzado un control sostenido de la actividad de la enfermedad con 4 mg una vez al día y que sean aptos para una disminución progresiva de la dosis (ver sección 5.1).

El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (RAL) menor de  $0,5 \times 10^9$  células/l, un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor de  $1 \times 10^9$  células/l, o que tienen un valor de hemoglobina menor de 8 g/dl. El tratamiento se puede iniciar una vez que los valores han mejorado por encima de estos límites (ver sección 4.4).

#### *Insuficiencia renal*

La dosis recomendada es de 2 mg una vez al día en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 60 ml/min. No se recomienda el uso de Olumiant en pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia hepática*

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se recomienda el uso de Olumiant en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2).

#### *Administración conjunta con inhibidores OAT3*

En pacientes que toman inhibidores del Transportador de Aniones Orgánicos 3 (OAT3) con un fuerte potencial inhibidor, tales como probenecid, la dosis recomendada es de 2 mg una vez al día (ver sección 4.5).

#### *Pacientes de edad avanzada*

La experiencia clínica en pacientes  $\geq 75$  años es muy limitada y en estos pacientes es apropiada una dosis de inicio de 2 mg.

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Olumiant en niños y adolescentes de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

Vía oral.

Olumiant se debe tomar una vez al día con o sin alimentos y se puede tomar en cualquier momento del día.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Embarazo (ver sección 4.6).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Infecciones

Baricitinib se asocia con un aumento en la tasa de infecciones tales como infecciones del tracto respiratorio superior en comparación con placebo (ver sección 4.8). En pacientes naïve (sin tratamiento previo), la combinación con metotrexato (MTX) tuvo como resultado un aumento de la frecuencia de infecciones en comparación con baricitinib en monoterapia. Los riesgos y beneficios del tratamiento con Olumiant se deben considerar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infecciones activas, crónicas o recurrentes (ver sección 4.2). Si se desarrolla una infección, se debe vigilar cuidadosamente al paciente y el tratamiento con Olumiant se debe interrumpir temporalmente si el paciente no responde al tratamiento estándar. El tratamiento con Olumiant no se debe reanudar hasta que se resuelva la infección.

#### *Tuberculosis*

Los pacientes deben someterse a pruebas de detección de tuberculosis (TBC) antes de comenzar el tratamiento con Olumiant. No se debe administrar Olumiant a pacientes con TBC activa. Se debe considerar la administración de tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con Olumiant en pacientes con TBC previa latente no tratada.

### Anomalías hematológicas

Se notificó Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN)  $< 1 \times 10^9$  células/l, Recuento Absoluto de Linfocitos (RAL)  $< 0,5 \times 10^9$  células/l y hemoglobina  $< 8$  g/dl en menos del 1% de los pacientes en los ensayos clínicos. El tratamiento no se debe iniciar o se debe interrumpir temporalmente en pacientes con RAN  $< 1 \times 10^9$  células/l, RAL  $< 0,5 \times 10^9$  células/l o hemoglobina  $< 8$  g/dl observados durante el control rutinario del paciente (ver sección 4.2).

El riesgo de linfocitosis aumenta en pacientes de edad avanzada con artritis reumatoide. Se han notificado casos raros de trastornos linfoproliferativos.

### Reactivación viral

En los ensayos clínicos se notificó reactivación viral, incluyendo casos de reactivación del virus herpes (p.ej. herpes zóster, herpes simple) (ver sección 4.8). Se notificó con más frecuencia herpes zóster en pacientes  $\geq 65$  años de edad que habían sido tratados previamente con FAMEs biológicos y convencionales. Si un paciente desarrolla herpes zóster, el tratamiento con Olumiant se debe interrumpir temporalmente hasta que se resuelva el episodio.

Antes de iniciar el tratamiento con Olumiant se deben realizar pruebas de detección de hepatitis viral de acuerdo con las guías clínicas. Los pacientes con signos de infección activa por hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Se permitió la participación de pacientes que dieron positivo para anticuerpos frente al virus de la hepatitis C pero negativo para el ARN del virus de la hepatitis C. A los pacientes con anticuerpos frente al antígeno de superficie de la hepatitis B y anticuerpos frente al antígeno core de la hepatitis B, sin antígeno de superficie de la hepatitis B, también se les permitió participar; a estos pacientes se les debe hacer seguimiento de la expresión del ADN del virus de la hepatitis B (VHB). Si se detecta ADN del VHB, se debe consultar con un hepatólogo para determinar si está justificada la interrupción del tratamiento.

### Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas atenuadas en pacientes en tratamiento con baricitinib. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento con Olumiant o inmediatamente antes de comenzar el mismo. Antes de iniciar el tratamiento con Olumiant se recomienda que todos los pacientes tengan actualizadas todas las vacunas de acuerdo con las recomendaciones de vacunación vigentes.

### Lípidos

En pacientes tratados con baricitinib se notificaron aumentos en los niveles de lípidos en sangre dependientes de la dosis en comparación con placebo (ver sección 4.8). Los aumentos en el nivel de colesterol LDL disminuyeron a niveles pretratamiento en respuesta al tratamiento con estatinas. Los niveles de lípidos se deben evaluar aproximadamente 12 semanas después de iniciar el tratamiento con Olumiant y posteriormente los pacientes deben ser tratados de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones en los niveles de lípidos sobre la morbilidad cardiovascular y la mortalidad.

### Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En menos del 1% de los pacientes de los ensayos clínicos se notificaron aumentos en la alanina transaminasa (ALT) y en la aspartato transaminasa (AST)  $\geq 5$  y  $\geq 10$  x límite superior normal (LSN). En pacientes naïve, la combinación con metotrexato tuvo como resultado un aumento de la frecuencia en las elevaciones de transaminasas hepáticas en comparación con baricitinib en monoterapia (ver

sección 4.8). Si se observan aumentos de ALT o AST durante el control rutinario del paciente y se sospecha daño hepático inducido por medicamentos, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con Olumiant hasta que este diagnóstico se excluya.

### Tumores malignos

El riesgo de tumores malignos incluyendo linfoma se incrementa en pacientes con artritis reumatoide. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de tumores malignos incluyendo linfoma. Los datos clínicos son insuficientes para evaluar la incidencia potencial de tumores malignos tras la exposición a baricitinib. Las evaluaciones de seguridad a largo plazo están en curso.

### Tromboembolismo venoso

Se han notificado episodios de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes tratados con baricitinib. Olumiant se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo de TVP/EP, tales como edad avanzada, obesidad, antecedentes de TVP/EP, o pacientes sometidos a cirugía e inmovilización. Si se presentan signos o síntomas compatibles con TVP/EP, el tratamiento con Olumiant se debe interrumpir temporalmente, los pacientes deben ser evaluados inmediatamente y recibir el tratamiento adecuado.

### Seguimiento de pruebas analíticas

Tabla 1. Pruebas analíticas y guía de seguimiento

<b>Prueba analítica</b>	<b>Acción</b>	<b>Guía de seguimiento</b>
Niveles de lípidos	Los pacientes deben ser tratados de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia	12 semanas después de iniciar el tratamiento y posteriormente de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia
Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN)	El tratamiento se debe interrumpir si $RAN < 1 \times 10^9$ células/l y se puede reanudar una vez que RAN vuelva a estar por encima de este valor	Antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de acuerdo al control rutinario del paciente
Recuento Absoluto de Linfocitos (RAL)	El tratamiento se debe interrumpir si $RAL < 0,5 \times 10^9$ células/l y se puede reanudar una vez que RAL vuelva a estar por encima de este valor	
Hemoglobina (Hb)	El tratamiento se debe interrumpir si $Hb < 8$ g/dl y se puede reanudar una vez que Hb vuelva a estar por encima de este valor	
Transaminasas hepáticas	El tratamiento se debe interrumpir temporalmente si se sospecha daño hepático inducido por medicamentos	

### Medicamentos inmunosupresores

No se recomienda la combinación con FAMEs biológicos u otros inhibidores de la Janus quinasa (JAK), dado que no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión adicional. Los datos sobre el uso de baricitinib con medicamentos inmunosupresores potentes son limitados (p.ej. azatioprina, tacrólimus, ciclosporina) y se debe tener precaución cuando se utilicen tales combinaciones (ver sección 4.5).

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

## Interacciones farmacodinámicas

### *Medicamentos inmunosupresores*

No se ha estudiado la combinación con FAMES biológicos u otros inhibidores de JAK. El uso de baricitinib con medicamentos inmunosupresores potentes tales como azatioprina, tacrólimus o ciclosporina fue limitado en los ensayos clínicos de baricitinib, y no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión añadido (ver sección 4.4).

## Potencial de otros medicamentos para afectar a la farmacocinética de baricitinib

### *Transportadores*

*In vitro*, baricitinib es un sustrato del transportador de aniones orgánicos (OAT)3, la glicoproteína-P (Pgp), la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP) y la proteína de extrusión de multifármacos y tóxicos (MATE)2-K. En un estudio de farmacología clínica, la administración de probenecid (un inhibidor OAT3 con un fuerte potencial de inhibición) tuvo como resultado un aumento de aproximadamente 2 veces el AUC<sub>(0-∞)</sub> de baricitinib sin cambio en su t<sub>max</sub> o C<sub>max</sub>. En consecuencia, la dosis recomendada en pacientes que toman inhibidores OAT3 con un fuerte potencial inhibidor, tales como probenecid, es de 2 mg una vez al día (ver sección 4.2). No se han llevado a cabo estudios de farmacología clínica con inhibidores OAT3 con menor potencial inhibidor. El profármaco leflunomida se transforma rápidamente en teriflunomida, que es un inhibidor OAT3 débil y por tanto puede conducir a un aumento en la exposición de baricitinib. Dado que no se han realizado ensayos específicos de interacciones, se debe tener precaución cuando se administren leflunomida o teriflunomida de forma concomitante con baricitinib. El uso concomitante de los inhibidores OAT3 ibuprofeno y diclofenaco puede conducir a un aumento en la exposición de baricitinib, sin embargo su potencial inhibidor de OAT3 es menor comparado con probenecid y por tanto no se espera una interacción clínicamente relevante. La administración conjunta de baricitinib con ciclosporina (inhibidor de Pgp/BCRP) o metotrexato (sustrato de varios transportadores incluyendo OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 y MRP4) no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la exposición a baricitinib.

### *Enzimas del citocromo P450*

*In vitro*, baricitinib es un sustrato de la enzima (CYP)3A4 del citocromo P450, aunque menos del 10% de la dosis se metaboliza por vía oxidativa. No hubo efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de baricitinib en ensayos clínicos farmacológicos cuando se administró de forma conjunta baricitinib con ketoconazol (un potente inhibidor de CYP3A). La administración conjunta de baricitinib con fluconazol (inhibidor moderado de CYP3A/CYP2C19/CYP2C9) o rifampicina (potente inductor de CYP3A) no supuso cambios clínicamente significativos en la exposición a baricitinib.

### *Agentes modificadores del pH gástrico*

La elevación del pH gástrico con omeprazol no tuvo efecto clínicamente significativo sobre la exposición a baricitinib.

## Potencial de baricitinib para afectar a la farmacocinética de otros medicamentos

### *Transportadores*

*In vitro*, baricitinib no es un inhibidor de OAT1, OAT2, OAT3, del transportador de cationes orgánicos (OCT) 2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 y MATE2-K a concentraciones clínicamente relevantes. Baricitinib puede ser un inhibidor de OCT1 clínicamente relevante, sin embargo, actualmente no existen sustratos selectivos de OCT1 conocidos para los cuales se puedan predecir interacciones clínicamente significativas. En estudios de farmacología clínica no hubo efectos clínicamente significativos sobre la exposición cuando se administró baricitinib con digoxina (sustrato de Pgp) o metotrexato (sustrato de varios transportadores) de forma conjunta.

### *Enzimas del citocromo P450*

En estudios de farmacología clínica, la administración conjunta de baricitinib con los sustratos de CYP3A simvastatina, etinilestradiol o levonorgestrel no supuso cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de estos medicamentos.

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

La vía JAK/STAT ha mostrado estar involucrada en la adhesión y polaridad celular, lo que puede afectar al desarrollo embrionario temprano. No hay datos suficientes acerca del uso de baricitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Baricitinib fue teratogénico en ratas y conejos. Los estudios en animales indican que baricitinib puede producir un efecto adverso sobre el desarrollo óseo *in utero* a dosis elevadas. Olumiant está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar un anticonceptivo eficaz durante y por lo menos 1 semana después del tratamiento. Si una paciente se queda embarazada durante el tratamiento con Olumiant se debe informar a los padres del riesgo potencial para el feto.

### Lactancia

Se desconoce si baricitinib/sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han mostrado excreción de baricitinib en la leche (ver sección 5.3).

No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes y Olumiant no se debe utilizar durante la lactancia. Se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Olumiant teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

### Fertilidad

Los estudios en animales sugieren que el tratamiento con baricitinib tiene el potencial de disminuir la fertilidad femenina durante el tratamiento, pero no hubo efecto sobre la espermatogénesis masculina (ver sección 5.3).

## 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Olumiant sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

## 4.8 Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) notificadas con más frecuencia que ocurrieron en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con Olumiant en monoterapia o en combinación con FAMEs sintéticos convencionales fueron aumento del colesterol LDL (33,6%), infecciones del tracto respiratorio superior (14,7%) y náuseas (2,8%). Las infecciones notificadas con el tratamiento con Olumiant incluyeron herpes zóster.

### Tabla de reacciones adversas

Un total de 3.464 pacientes fueron tratados con Olumiant en ensayos clínicos en artritis reumatoide, lo que representa 4.214 pacientes-años de exposición. De estos, 2.166 pacientes con artritis reumatoide estuvieron expuestos a Olumiant durante al menos un año. Se integraron seis ensayos controlados con placebo (997 pacientes recibieron 4 mg una vez al día y 1.070 pacientes recibieron placebo) con el fin de evaluar la seguridad de Olumiant en comparación con placebo durante un periodo de hasta 16 semanas después de iniciar el tratamiento.

Tabla 2. Reacciones Adversas

Frecuencia estimada: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ).

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones del tracto respiratorio superior <sup>a</sup>	Herpes zóster Herpes simple <sup>b</sup> Gastroenteritis Infecciones del tracto urinario Neumonía	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitosis >600 x 10 <sup>9</sup> células/l <sup>c</sup>	Neutropenia <1 x 10 <sup>9</sup> células/l <sup>c</sup>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipercolesterolemia <sup>c</sup>		Hipertrigliceridemia <sup>c</sup>
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	
Trastornos hepatobiliares		Aumento de ALT $\geq 3$ x LSN <sup>c</sup>	Aumento de AST $\geq 3$ x LSN <sup>c</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Acné
Exploraciones complementarias			Aumento de peso Aumento de creatina fosfoquinasa >5 x LSN <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Término combinado (sinusitis aguda, epiglotitis, laringitis, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, faringitis, faringoamigdalitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior).

<sup>b</sup> Término combinado (eccema herpético, herpes simple, herpes simple oftálmico, herpes oral).

<sup>c</sup> Incluye cambios detectados durante las pruebas analíticas (ver texto a continuación).

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Náuseas*

En pacientes naïve, a lo largo de 52 semanas, la frecuencia de las náuseas fue mayor para el tratamiento en combinación de metotrexato y Olumiant (9,3%) en comparación con metotrexato solo (6,2%) u Olumiant solo (4,4%). Las náuseas fueron más frecuentes durante las primeras 2 semanas de tratamiento.

##### *Infecciones*

En ensayos controlados de hasta 16 semanas, la tasa de incidencia de todas las infecciones (tasa de pacientes con acontecimientos  $\geq 1$  por 100 pacientes-años de exposición) fue 101 con Olumiant en comparación con 83 en el grupo placebo. La mayoría de las infecciones fueron de gravedad leve a moderada. En ensayos que incluyeron ambas dosis, se notificaron infecciones en el 31,9%, 28,8% y 24,1% de los pacientes durante un periodo de hasta 16 semanas en los grupos de 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. Las tasas de notificación de las RAM relacionadas con infecciones de Olumiant en comparación con placebo fueron: infecciones del tracto respiratorio superior (14,7% vs. 11,7%), infecciones del tracto urinario (3,4% vs. 2,7%), gastroenteritis (1,6% vs. 0,8%), herpes simple (1,8% vs. 0,7%) y herpes zóster (1,4% vs. 0,4%). En pacientes naïve, a lo largo de 52 semanas, la frecuencia de infecciones del tracto respiratorio superior fue mayor para el tratamiento en combinación de metotrexato y Olumiant (26,0%) en comparación con metotrexato solo (22,9%) u Olumiant solo (22,0%). La tasa de infecciones graves con Olumiant (1,1%) fue similar a placebo (1,2%). Para Olumiant, las infecciones graves más frecuentes fueron herpes zóster y celulitis. La tasa de infecciones

graves permaneció estable durante la exposición a largo plazo. La tasa de incidencia global de infecciones graves en el programa de ensayos clínicos fue de 3,2 por 100 pacientes-años.

#### *Elevaciones de las transaminasas hepáticas*

En ensayos controlados de hasta 16 semanas, se observaron aumentos en la alanina transaminasa (ALT) y en la aspartato transaminasa (AST)  $\geq 3$  x límite superior normal (LSN) en el 1,4% y 0,8% de los pacientes tratados con Olumiant en comparación con el 1,0% y 0,8% respectivamente de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos de elevaciones de las transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios.

En pacientes naïve, la combinación de Olumiant con medicamentos potencialmente hepatotóxicos, tales como metotrexato, tuvo como resultado un aumento en la frecuencia de estas elevaciones. Durante un periodo de hasta 52 semanas, la frecuencia de las elevaciones de ALT y AST  $\geq 3$  x LSN fue mayor para el tratamiento en combinación de metotrexato y Olumiant (7,5% y 3,8%) en comparación con metotrexato solo (2,9% y 0,5%) u Olumiant solo (1,9% y 1,3%).

Las características e incidencia de la elevación de ALT/AST permanecieron estables en el tiempo incluido en el estudio de extensión a largo plazo.

#### *Elevaciones de lípidos*

El tratamiento con baricitinib se asoció con aumentos dependientes de la dosis en los niveles de lípidos incluyendo colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL y colesterol HDL. No hubo cambio en el cociente LDL/HDL. Las elevaciones se observaron a las 12 semanas y se mantuvieron estables a partir de entonces en valores más altos que los valores basales, incluido en el estudio de extensión a largo plazo. En ensayos controlados de hasta 16 semanas, se observaron los siguientes porcentajes para Olumiant vs. placebo:

- Colesterol total aumentado  $\geq 5,17$  mmol/l: 49,1% vs. 15,8%, respectivamente
- Colesterol LDL aumentado  $\geq 3,36$  mmol/l: 33,6% vs. 10,3%, respectivamente
- Colesterol HDL aumentado  $\geq 1,55$  mmol/l: 42,7% vs. 13,8%, respectivamente
- Triglicéridos aumentados  $\geq 5,65$  mmol/l: 0,4% vs. 0,5%, respectivamente

En ensayos que incluyeron ambas dosis se observó una relación con la dosis en el aumento del colesterol total  $\geq 5,17$  mmol/l, demostrado en un 48,8%, 34,7% y 17,8% de los pacientes en un periodo de hasta 16 semanas, en los grupos que recibieron 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente.

Las elevaciones en el colesterol LDL disminuyeron a niveles pretratamiento en respuesta al tratamiento con estatinas.

#### *Creatina fosfoquinasa (CPK)*

En ensayos controlados de hasta 16 semanas fueron frecuentes los aumentos en los valores de CPK. Se produjeron aumentos significativos ( $> 5$  x LSN) en el 0,8% de los pacientes tratados con Olumiant y en el 0,3% de los pacientes tratados con placebo. Se observó una relación con la dosis en las elevaciones de CPK  $\geq 5$  x LSN en el 1,5%, 0,8% y 0,6% de los pacientes a las 16 semanas en los grupos que recibieron 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de los casos fueron transitorios y no precisaron la interrupción del tratamiento. En los ensayos clínicos no hubo casos confirmados de rabdomiolisis. Se observaron elevaciones de CPK a las 4 semanas y permanecieron estables en un valor más alto que el basal a partir de entonces incluido en el estudio de extensión a largo plazo.

#### *Neutropenia*

En ensayos controlados de hasta 16 semanas, se produjeron descensos en los recuentos de neutrófilos por debajo de  $1 \times 10^9$  células/l en el 0,3% de los pacientes tratados con Olumiant en comparación con el 0% de los pacientes tratados con placebo. No hubo una relación clara entre los descensos de recuentos de neutrófilos y la aparición de infecciones graves. Sin embargo, en los ensayos clínicos, el tratamiento se interrumpió en los casos en los que se presentase un RAN  $< 1 \times 10^9$  células/l. Las

características e incidencia de los descensos en los recuentos de neutrófilos permanecieron estables en el tiempo en un valor inferior al valor basal incluido en el estudio de extensión a largo plazo.

#### *Trombocitosis*

En ensayos controlados de hasta 16 semanas, se produjeron aumentos en los recuentos de plaquetas por encima de  $600 \times 10^9$  células/l en el 2,0% de los pacientes tratados con 4 mg de Olumiant y en el 1,1% de los pacientes tratados con placebo. No se observó asociación entre recuentos de plaquetas aumentados y acontecimientos adversos de tipo trombótico. Las características e incidencia de los aumentos en los recuentos de plaquetas permanecieron estables en el tiempo en un valor más alto que el valor basal incluido en el estudio de extensión a largo plazo.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

### **4.9 Sobredosis**

Se han administrado dosis únicas de hasta 40 mg y dosis múltiples de hasta 20 mg diarios durante 10 días en ensayos clínicos sin toxicidad limitante de dosis. Los acontecimientos adversos fueron comparables a los observados a dosis más bajas y no se identificaron toxicidades específicas. Los datos farmacocinéticos de una dosis única de 40 mg en voluntarios sanos indican que más del 90% de la dosis administrada se espera que se elimine en 24 horas. En caso de sobredosis se recomienda vigilar al paciente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas. Los pacientes que desarrollen reacciones adversas deben recibir un tratamiento adecuado.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA37

#### Mecanismo de acción

Baricitinib es un inhibidor selectivo y reversible de la Janus quinasa (JAK)1 y JAK2. En modelos de actividad enzimática aislada, baricitinib inhibió la actividad de JAK1, JAK2, Tirosina Quinasa 2 y JAK3 con valores de  $IC_{50}$  de 5,9; 5,7; 53 y  $> 400$  nM, respectivamente.

Las Janus quinasas (JAK) son enzimas que transducen señales intracelulares desde receptores de la superficie celular para una serie de citoquinas y factores de crecimiento involucrados en la hematopoyesis, inflamación y función inmune. Dentro de la vía de señalización intracelular, las JAK fosforilan y activan transductores de señal y activadores de la transcripción (STAT), lo que activa la expresión genética dentro de la célula. Baricitinib modula estas vías de señalización inhibiendo parcialmente la actividad enzimática de JAK1 y JAK2, reduciendo de este modo la fosforilación y activación de STAT.

#### Efectos farmacodinámicos

##### *Inhibición de la fosforilación de STAT3 inducida por IL-6*

La administración de baricitinib tuvo como resultado una inhibición dosis dependiente de la fosforilación de STAT3 inducida por IL-6 en todo el torrente sanguíneo de voluntarios sanos con una inhibición máxima observada 2 horas después de la administración, volviendo a un estado próximo al basal a las 24 horas.

### *Inmunoglobulinas*

Los valores medios en suero de IgG, IgM e IgA disminuyeron 12 semanas después del inicio del tratamiento con Olumiant y se mantuvieron estables en un valor inferior al valor basal hasta al menos 104 semanas. Para la mayoría de los pacientes, los cambios en las inmunoglobulinas se produjeron dentro del intervalo normal de referencia.

### *Linfocitos*

El recuento absoluto de linfocitos promedio aumentó 1 semana después del inicio del tratamiento con Olumiant, volvió al valor basal en la semana 24, y después permaneció estable durante al menos 104 semanas. Para la mayoría de los pacientes, los cambios en el recuento de linfocitos se produjeron dentro del intervalo normal de referencia.

### *Proteína C-reactiva*

En pacientes con artritis reumatoide se observaron descensos en los niveles de proteína C-reactiva (PCR) en suero a partir de 1 semana después de iniciar el tratamiento con Olumiant, y se mantuvieron durante el tratamiento.

### *Creatinina*

Baricitinib indujo un aumento medio en los niveles de creatinina sérica de 3,8  $\mu\text{mol/l}$  después de dos semanas de tratamiento en comparación con placebo, que permaneció estable a partir de entonces hasta 104 semanas de tratamiento. Esto puede ser debido a la inhibición de la secreción de creatinina por baricitinib en los túbulos renales. En consecuencia, las estimaciones de la tasa de filtración glomerular basadas en la creatinina sérica se pueden reducir ligeramente, sin pérdida real de la función renal o aparición de acontecimientos adversos renales.

### Estudio con vacunas

La influencia de baricitinib sobre la respuesta humoral a vacunas inactivadas se evaluó en 106 pacientes con artritis reumatoide en tratamiento estable con baricitinib 2 o 4 mg, que recibieron la vacuna inactivada antineumocócica o antitetánica. La mayoría de estos pacientes ( $n = 94$ ) fueron tratados de forma concomitante con metotrexato. Para la población total, la vacuna antineumocócica produjo una respuesta inmune IgG satisfactoria en el 68,0% de los pacientes (IC del 95%: 58,4%, 76,2%). Con la vacuna antitetánica se consiguió una respuesta inmune IgG satisfactoria en el 43,1% de los pacientes (IC del 95%: 34,0%, 52,8%).

### Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad de Olumiant administrado una vez al día se evaluó en 4 ensayos fase III aleatorizados, doble ciego, multicéntricos en pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave diagnosticados de acuerdo a los criterios ACR/EULAR 2010 (ver Tabla 3). Los pacientes mayores de 18 años fueron aptos para participar. Se requería la presencia de al menos 6 articulaciones dolorosas y 6 articulaciones inflamadas en estado basal. Todos los pacientes que completaron estos ensayos eran aptos para ser reclutados en un estudio de extensión a largo plazo por un periodo de hasta 4 años de tratamiento continuado.

El ensayo RA-BEGIN en pacientes naïve a MTX apoya el tratamiento en la población de pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a otros FAMEs (ver sección 4.1).

Tabla 3. Resumen de los Ensayos Clínicos

Nombre Ensayo (Duración)	Población (Número)	Brazos de tratamiento	Resumen de las principales medidas de resultado
RA-BEGIN (52 semanas)	Naïve a MTX <sup>1</sup> (584)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Olumiant 4 mg QD</li> <li>• Olumiant 4 mg QD + MTX</li> <li>• MTX</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Variable primaria: ACR20 a la semana 24</li> <li>• Función física (HAQ-DI)</li> <li>• Progresión radiográfica (mTSS)</li> <li>• Baja actividad de la enfermedad y Remisión (SDAI)</li> </ul>
RA-BEAM (52 semanas)	MTX-RI <sup>2</sup> (1305)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Olumiant 4 mg QD</li> <li>• Adalimumab 40 mg SC Q2W</li> <li>• Placebo</li> </ul> <p>Todos los pacientes con tratamiento de fondo con MTX</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Variable primaria: ACR20 a la semana 12</li> <li>• Función física (HAQ-DI)</li> <li>• Progresión radiográfica (mTSS)</li> <li>• Baja actividad de la enfermedad y Remisión (SDAI)</li> <li>• Rigidez Matutina de las Articulaciones</li> </ul>
RA-BUILD (24 semanas)	FAMEc-RI <sup>3</sup> (684)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Olumiant 4 mg QD</li> <li>• Olumiant 2 mg QD</li> <li>• Placebo</li> </ul> <p>Tratamiento de fondo con FAMEc<sup>5</sup> a una dosis estable al ser incluidos en el ensayo</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Variable primaria: ACR20 a la semana 12</li> <li>• Función física (HAQ-DI)</li> <li>• Baja actividad de la enfermedad y remisión (SDAI)</li> <li>• Progresión radiográfica (mTSS)</li> <li>• Rigidez Matutina de las Articulaciones</li> </ul>
RA-BEACON (24 semanas)	antiTNF-RI <sup>4</sup> (527)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Olumiant 4 mg QD</li> <li>• Olumiant 2 mg QD</li> <li>• Placebo</li> </ul> <p>Tratamiento de fondo con FAMEc<sup>5</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Variable primaria: ACR20 a la semana 12</li> <li>• Función física (HAQ-DI)</li> <li>• Baja actividad de la enfermedad y Remisión (SDAI)</li> </ul>

Abreviaturas: QD = Una vez al día; Q2W = Una vez cada 2 semanas; SC = Vía subcutánea; ACR = American College of Rheumatology (Colegio Americano de Reumatología); SDAI = Simplified Disease Activity Index (Índice Simplificado de Actividad de la Enfermedad); HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index (Cuestionario de Evaluación de la Salud-Índice de Discapacidad); mTSS = modified Total Sharp Score (Índice Total de Sharp modificado)

<sup>1</sup> Pacientes que habían recibido menos de 3 dosis de MTX; naïve a otros FAMEs convencionales o biológicos

<sup>2</sup> Pacientes que habían tenido una respuesta inadecuada a MTX (+/- otros FAMEc); naïve a biológicos

<sup>3</sup> Pacientes que habían tenido una respuesta inadecuada o fueron intolerantes a  $\geq 1$  FAMEc; naïve a biológicos

<sup>4</sup> Pacientes que habían tenido una respuesta inadecuada o fueron intolerantes a  $\geq 1$  FAMEb; incluyendo al menos un antiTNF

<sup>5</sup> Los FAMEc concomitantes más frecuentes incluyeron MTX, hidroxicloroquina, leflunomida y sulfasalazina

### Respuesta Clínica

En todos los ensayos, los pacientes tratados con Olumiant 4 mg una vez al día alcanzaron una respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 estadísticamente significativa mayor a las 12 semanas en comparación con placebo, MTX o Adalimumab (ver Tabla 4). El tiempo de inicio de la eficacia fue rápido en todas las medidas con respuestas significativamente mayores observadas a partir de la semana 1. Se observaron tasas de respuesta continuas, duraderas, con respuestas ACR20/50/70 que se mantuvieron durante al menos 2 años incluyendo en el estudio de extensión a largo plazo.

El tratamiento con Olumiant 4 mg, solo o en combinación con FAMEc, tuvo como resultado mejorías significativas en todos los componentes individuales de respuesta ACR, incluyendo número de articulaciones dolorosas e inflamadas, evaluaciones globales por el paciente y por el médico, HAQ-DI, evaluación del dolor y PCR, en comparación con placebo o MTX en monoterapia. En el ensayo RA-BEAM, el tratamiento con Olumiant tuvo como resultado una mejora significativa en las evaluaciones

globales por el paciente y por el médico, HAQ-DI, evaluación del dolor y PCR en las semanas 12, 24 y 52 en comparación con adalimumab.

En los ensayos controlados con placebo en los que no era obligatorio el uso de MTX, 501 pacientes aleatorizados a baricitinib 2 mg o 4 mg recibieron MTX como tratamiento de fondo, y 303 recibieron FAMEs convencionales diferentes a MTX (aproximadamente la mitad con MTX y la mitad sin). Los FAMEs concomitantes más frecuentes en estos pacientes fueron MTX (79% de los pacientes), hidroxicloroquina (19%), leflunomida (11%) y sulfasalazina (9%). No se observaron diferencias relevantes en relación a la eficacia y seguridad en subgrupos definidos por tipos de FAMEs concomitantes utilizados en combinación con baricitinib.

#### *Remisión y baja actividad de la enfermedad*

Una mayor proporción estadísticamente significativa de pacientes alcanzó remisión cuando fue tratada con Olumiant 4 mg en comparación con placebo o MTX, definido por un SDAI  $\leq 3,3$  y CDAI (*Clinical Disease Activity Index*, CDAI por sus siglas en inglés)  $\leq 2,8$ , en las semanas 12 y 24 (Tabla 4).

En los 4 ensayos, una proporción de pacientes significativamente mayor tratados con Olumiant 4 mg en comparación con placebo o MTX alcanzó baja actividad de la enfermedad o remisión (DAS28-VSG o DAS28-PCRus  $\leq 3,2$  y DAS28-VSG o DAS28-PCRus  $< 2,6$  [*disease activity score*, DAS por sus siglas en inglés; VSG, velocidad de sedimentación globular; PCRus, Proteína C-reactiva ultrasensible]) en las semanas 12 y 24.

Se observaron mayores tasas de remisión en comparación con placebo a partir de la semana 4. Las tasas de remisión y baja actividad de la enfermedad se mantuvieron durante al menos 2 años, incluyendo los datos del estudio de extensión a largo plazo.

Tabla 4: Respuesta, Remisión y Función Física

Ensayo	RA-BEGIN Pacientes naïve a MTX			RA-BEAM Pacientes MTX-RI			RA-BUILD Pacientes FAMEc-RI			RA-BEACON Pacientes antiTNF-RI		
	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
<b>ACR20:</b>												
Semana 12	59 %	79 % <sup>***</sup>	77 % <sup>***</sup>	40 %	70 % <sup>***†</sup>	61 % <sup>***</sup>	39 %	66 % <sup>***</sup>	62 % <sup>***</sup>	27 %	49 % <sup>***</sup>	55 % <sup>***</sup>
Semana 24	62 %	77 % <sup>**</sup>	78 % <sup>***</sup>	37 %	74 % <sup>***†</sup>	66 % <sup>***</sup>	42 %	61 % <sup>***</sup>	65 % <sup>***</sup>	27 %	45 % <sup>***</sup>	46 % <sup>***</sup>
Semana 52	56 %	73 % <sup>***</sup>	73 % <sup>***</sup>		71 % <sup>††</sup>	62 %						
<b>ACR50:</b>												
Semana 12	33 %	55 % <sup>***</sup>	60 % <sup>***</sup>	17 %	45 % <sup>***††</sup>	35 % <sup>***</sup>	13 %	33 % <sup>***</sup>	34 % <sup>***</sup>	8 %	20 % <sup>**</sup>	28 % <sup>***</sup>
Semana 24	43 %	60 % <sup>**</sup>	63 % <sup>***</sup>	19 %	51 % <sup>***</sup>	45 % <sup>***</sup>	21 %	41 % <sup>***</sup>	44 % <sup>***</sup>	13 %	23 % <sup>*</sup>	29 % <sup>***</sup>
Semana 52	38 %	57 % <sup>***</sup>	62 % <sup>***</sup>		56 % <sup>†</sup>	47 %						
<b>ACR70:</b>												
Semana 12	16 %	31 % <sup>***</sup>	34 % <sup>***</sup>	5 %	19 % <sup>***†</sup>	13 % <sup>***</sup>	3 %	18 % <sup>***</sup>	18 % <sup>***</sup>	2 %	13 % <sup>***</sup>	11 % <sup>**</sup>
Semana 24	21 %	42 % <sup>***</sup>	40 % <sup>***</sup>	8 %	30 % <sup>***††</sup>	22 % <sup>***</sup>	8 %	25 % <sup>***</sup>	24 % <sup>***</sup>	3 %	13 % <sup>***</sup>	17 % <sup>***</sup>
Semana 52	25 %	42 % <sup>***</sup>	46 % <sup>***</sup>		37 %	31 %						
<b>DAS28-PCRus ≤ 3,2:</b>												
Semana 12	30 %	47 % <sup>***</sup>	56 % <sup>***</sup>	14 %	44 % <sup>***††</sup>	35 % <sup>***</sup>	17 %	36 % <sup>***</sup>	39 % <sup>***</sup>	9 %	24 % <sup>***</sup>	32 % <sup>***</sup>
Semana 24	38 %	57 % <sup>***</sup>	60 % <sup>***</sup>	19 %	52 % <sup>***</sup>	48 % <sup>***</sup>	24 %	46 % <sup>***</sup>	52 % <sup>***</sup>	11 %	20 % <sup>*</sup>	33 % <sup>***</sup>
Semana 52	38 %	57 % <sup>***</sup>	63 % <sup>***</sup>		56 % <sup>†</sup>	48 %						
<b>DAS28-VSG ≤ 3,2:</b>												
Semana 12	15 %	21 %	34 % <sup>***</sup>	7 %	24 % <sup>***</sup>	21 % <sup>***</sup>	7 %	21 % <sup>***</sup>	22 % <sup>***</sup>	4 %	13 % <sup>**</sup>	12 % <sup>**</sup>
Semana 24	23 %	36 % <sup>**</sup>	39 % <sup>***</sup>	10 %	32 % <sup>***</sup>	34 % <sup>***</sup>	10 %	29 % <sup>***</sup>	32 % <sup>***</sup>	7 %	11 %	17 % <sup>**</sup>
Semana 52	27 %	36 %	45 % <sup>***</sup>		39 %	36 %						
<b>SDAI ≤ 3,3:</b>												
Semana 12	6 %	14 % <sup>*</sup>	20 % <sup>***</sup>	2 %	8 % <sup>***</sup>	7 % <sup>***</sup>	1 %	9 % <sup>***</sup>	9 % <sup>***</sup>	2 %	2 %	5 %
Semana 24	10 %	22 % <sup>**</sup>	23 % <sup>***</sup>	3 %	16 % <sup>***</sup>	14 % <sup>***</sup>	4 %	17 % <sup>***</sup>	15 % <sup>***</sup>	2 %	5 %	9 % <sup>**</sup>
Semana 52	13 %	25 % <sup>**</sup>	30 % <sup>***</sup>		23 %	18 %						
<b>CDAI ≤ 2,8:</b>												
Semana 12	7 %	14 % <sup>*</sup>	19 % <sup>***</sup>	2 %	8 % <sup>***</sup>	7 % <sup>**</sup>	2 %	10 % <sup>***</sup>	9 % <sup>***</sup>	2 %	3 %	6 %
Semana 24	11 %	21 % <sup>**</sup>	22 % <sup>**</sup>	4 %	16 % <sup>***</sup>	12 % <sup>***</sup>	4 %	15 % <sup>***</sup>	15 % <sup>***</sup>	3 %	5 %	9 % <sup>*</sup>
Semana 52	16 %	25 % <sup>*</sup>	28 % <sup>**</sup>		22 %	18 %						
<b>HAQ-DI Diferencia Mínima Clínicamente Importante (disminución en la puntuación HAQ-DI ≥ 0,30):</b>												
Semana 12	60 %	81 % <sup>***</sup>	77 % <sup>***</sup>	46 %	68 % <sup>***</sup>	64 % <sup>***</sup>	44 %	60 % <sup>***</sup>	56 % <sup>**</sup>	35 %	48 % <sup>*</sup>	54 % <sup>***</sup>
Semana 24	66 %	77 % <sup>*</sup>	74 %	37 %	67 % <sup>***†</sup>	60 % <sup>***</sup>	37 %	58 % <sup>***</sup>	55 % <sup>***</sup>	24 %	41 % <sup>***</sup>	44 % <sup>***</sup>
Semana 52	53 %	65 % <sup>*</sup>	67 % <sup>**</sup>		61 %	55 %						

Nota: Las proporciones de respondedores en cada momento de evaluación se basan en aquellos inicialmente aleatorizados a tratamiento (N). Los pacientes que abandonaron o que recibieron tratamiento de rescate fueron considerados como no respondedores a partir de entonces.

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

\* p ≤ 0,05; \*\* p ≤ 0,01; \*\*\* p ≤ 0,001 vs. placebo (vs. MTX para el ensayo RA-BEGIN)

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

### Respuesta radiográfica

El efecto de Olumiant sobre la progresión del daño estructural articular se evaluó radiológicamente en los ensayos RA-BEGIN, RA-BEAM y RA-BUILD, y se evaluó utilizando el Índice Total de Sharp modificado (mTSS) y sus componentes, el índice de erosión y el de disminución del espacio articular.

El tratamiento con Olumiant 4 mg tuvo como resultado una inhibición estadísticamente significativa de la progresión del daño estructural articular (Tabla 5). Los análisis de los índices de erosión y de disminución del espacio articular fueron consistentes con los índices globales. La proporción de pacientes sin progresión radiográfica (cambio en mTSS  $\leq 0$ ) fue significativamente mayor con Olumiant 4 mg en comparación con placebo en las semanas 24 y 52.

Tabla 5. Cambios Radiográficos

Ensayo	RA-BEGIN Pacientes naïve a MTX			RA-BEAM Pacientes MTX-RI			RA-BUILD Pacientes FAMEc-RI		
	MTX	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	PBO <sup>a</sup>	OLU 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg
<b>Índice Total de Sharp modificado, cambio medio desde el estado basal:</b>									
Semana 24	0,61	0,39	0,29*	0,90	0,41***	0,33***	0,70	0,33*	0,15**
Semana 52	1,02	0,80	0,40**	1,80	0,71***	0,60***			
<b>Índice de Erosión, cambio medio desde el estado basal:</b>									
Semana 24	0,47	0,33	0,26*	0,61	0,29***	0,24***	0,47	0,30	0,11**
Semana 52	0,81	0,55	0,34**	1,23	0,51***	0,42***			
<b>Índice de Disminución del Espacio Articular, cambio medio desde el estado basal:</b>									
Semana 24	0,14	0,06	0,03	0,29	0,12**	0,10**	0,23	0,03*	0,04*
Semana 52	0,21	0,25	0,06	0,58	0,21***	0,19**			
<b>Proporción de pacientes sin progresión radiográfica<sup>b</sup>:</b>									
Semana 24	68 %	76 %	81 %**	70 %	81 %***	83 %***	74 %	72 %	80 %
Semana 52	66 %	69 %	80 %**	70 %	79 %**	81 %**			

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

<sup>a</sup> Datos de placebo a la semana 52 derivados de la extrapolación lineal

<sup>b</sup> No progresión, definido como cambio en mTSS  $\leq 0$ .

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

#### *Respuesta de la función física y resultados relacionados con la salud*

El tratamiento con Olumiant 4 mg, solo o en combinación con FAMEc, tuvo como resultado una mejoría significativa en la función física evaluada mediante el HAQ-DI, en comparación con todos los comparadores (placebo, MTX, adalimumab), en las semanas 12, 24 y 52. La proporción de pacientes que alcanzaron una mejoría clínicamente significativa (HAQ-DI  $\geq 0,30$ ) fue también mayor con Olumiant en comparación con placebo o MTX en la semana 12 (Tabla 4). Las mejorías se observaron a partir de la semana 1, y en los ensayos RA-BEGIN y RA-BEAM se mantuvieron hasta 52 semanas.

El tratamiento con Olumiant 4 mg, solo o en combinación con FAMEc, tuvo como resultado una mejora significativa del dolor evaluado mediante una escala visual analógica de 0-100, a las 12 semanas, en comparación con todos los comparadores (placebo, MTX, adalimumab). A partir de la semana 1 se observó una reducción del dolor estadísticamente significativa, y en los ensayos RA-BEGIN y RA-BEAM se mantuvo hasta 52 semanas.

En los ensayos RA-BEAM y RA-BUILD, el tratamiento con Olumiant 4 mg tuvo como resultado una mejora significativa en la media de la duración y gravedad de la rigidez articular matutina evaluada utilizando registros diarios electrónicos de pacientes durante 12 semanas, en comparación con placebo o adalimumab.

En todos los ensayos, los pacientes tratados con Olumiant notificaron mejorías en la calidad de vida mediante la evaluación del componente físico a través del Cuestionario de Salud (SF-36); y en fatiga, medida a través de la escala de Fatiga para la Evaluación Funcional en el Tratamiento de Enfermedades Crónicas (FACIT-F).

#### *Olumiant 4 mg vs. 2 mg*

Las diferencias en eficacia entre las dosis de 4 mg y de 2 mg fueron más notables en la población FAMEb-RI (RA-BEACON), en donde se vieron mejorías estadísticamente significativas en los

componentes del ACR: número de articulaciones inflamadas, número de articulaciones dolorosas y VSG en Olumiant 4 mg comparado con placebo en la semana 24 pero no para Olumiant 2 mg comparado con placebo. Además, en ambos ensayos RA-BEACON y RA-BUILD, el inicio de la eficacia fue más rápido y la magnitud del efecto fue en general mayor para los grupos de la dosis de 4 mg en comparación con los de la dosis de 2 mg.

En el estudio de extensión a largo plazo, los pacientes de los Ensayos RA-BEAM, RA-BUILD y RA-BEACON que alcanzaron una baja actividad de la enfermedad sostenida o remisión ( $CDAI \leq 10$ ) después de al menos 15 meses de tratamiento con Olumiant 4 mg una vez al día fueron reasegurados 1:1 doble ciego para continuar con 4 mg una vez al día o con dosis reducida a 2 mg una vez al día. La mayoría de los pacientes mantuvieron baja actividad de la enfermedad o remisión de acuerdo a la puntuación CDAI:

- En la semana 12: 234/251 (93%) continuaron con 4 mg vs. 207/251 (82%) que redujeron la dosis a 2 mg ( $p \leq 0,001$ )
- En la semana 24: 163/191 (85%) continuaron con 4 mg vs. 144/189 (76%) que redujeron la dosis a 2 mg ( $p \leq 0,05$ )
- En la semana 48: 57/73 (78%) continuaron con 4 mg vs. 51/86 (59%) que redujeron la dosis a 2 mg ( $p \leq 0,05$ )

La mayoría de los pacientes que perdieron el estado de baja actividad de la enfermedad o remisión después de la reducción de la dosis pudieron recuperar el control de la enfermedad cuando volvieron a la dosis de 4 mg.

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Olumiant en uno o más grupos de la población pediátrica en artritis idiopática crónica (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Tras la administración oral de baricitinib se observó un aumento proporcional a la dosis en la exposición sistémica dentro del margen terapéutico. La farmacocinética de baricitinib es lineal con respecto al tiempo.

#### Absorción

Tras la administración oral, baricitinib se absorbe rápidamente con un  $t_{max}$  medio de aproximadamente 1 hora (intervalo 0,5 - 3,0 h) y una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente un 79% ( $CV = 3,94\%$ ). La ingesta de alimento condujo a una disminución de la exposición de hasta un 14%, una disminución de la  $C_{max}$  de hasta un 18% y un retraso del  $t_{max}$  de 0,5 horas. La administración con las comidas no se asoció con un efecto clínicamente relevante sobre la exposición.

#### Distribución

El volumen medio de distribución tras la administración mediante perfusión intravenosa fue de 76 l, lo que indica la distribución de baricitinib en los tejidos. Baricitinib se une en aproximadamente un 50% a proteínas plasmáticas.

#### Biotransformación

El metabolismo de baricitinib está mediado por el CYP3A4, con menos del 10% de la dosis sometida a biotransformación. No hubo metabolitos cuantificables en plasma. En un estudio de farmacología clínica, baricitinib se excretó de forma predominante en orina (69%) y heces (15%) como principio activo inalterado y solo se identificaron 4 metabolitos oxidativos menores (3 en orina; 1 en heces), lo que constituye aproximadamente un 5% y un 1% de la dosis, respectivamente. *In vitro*, baricitinib es

un sustrato de CYP3A4, OAT3, Pgp, BCRP y MATE2-K, y puede ser un inhibidor clínicamente relevante del transportador OCT1 (ver sección 4.5). A concentraciones clínicamente relevantes, baricitinib no es un inhibidor de los transportadores OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 y MATE2-K.

### Eliminación

La eliminación renal es el principal mecanismo de aclaramiento de baricitinib a través de la filtración glomerular y la secreción activa por OAT3, Pgp, BCRP y MATE2-K. En un estudio de farmacología clínica aproximadamente un 75% de la dosis administrada se eliminó por la orina, mientras que alrededor de un 20% de la dosis se eliminó en las heces. El aclaramiento aparente medio (Cl/F) y la semivida en pacientes con artritis reumatoide fue 9,42 l/h (CV = 34,3%) y 12,5 h (CV = 27,4%), respectivamente. La  $C_{max}$  y el AUC en el estado estacionario fueron 1,4 y 2,0 veces mayores, respectivamente, en pacientes con artritis reumatoide en comparación con voluntarios sanos.

### Insuficiencia Renal

Se observó que la función renal afecta significativamente a la exposición de baricitinib. Las razones medias de AUC en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada y pacientes con función renal normal son 1,41 (IC del 90%: 1,15-1,74) y 2,22 (IC del 90%: 1,81-2,73), respectivamente. Las razones medias de  $C_{max}$  en pacientes con insuficiencia renal leve y moderada y pacientes con función renal normal son 1,16 (IC del 90%: 0,92-1,45) y 1,46 (IC del 90%: 1,17-1,83), respectivamente. Ver sección 4.2 para recomendaciones posológicas.

### Insuficiencia Hepática

No hubo efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de baricitinib en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado el uso de baricitinib en pacientes con insuficiencia hepática grave.

### Edad avanzada

La edad  $\geq 65$  años o  $\geq 75$  años no tiene efecto sobre la exposición de baricitinib ( $C_{max}$  y AUC).

### Población pediátrica

No se ha establecido aún la seguridad, eficacia y farmacocinética de baricitinib en la población pediátrica (ver sección 4.2).

### Otros factores intrínsecos

El peso corporal, el sexo, la raza y la etnia no tuvieron efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de baricitinib. Los efectos medios de factores intrínsecos sobre parámetros farmacocinéticos (AUC y  $C_{max}$ ) generalmente estuvieron dentro de la variabilidad farmacocinética interindividual de baricitinib. Por tanto, no es necesario ajustar la dosis de acuerdo a estos factores de los pacientes.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

En ratones, ratas y perros se observaron descensos en linfocitos, eosinófilos y basófilos, así como una depleción linfoide en órganos/tejidos del sistema inmune. Se observaron infecciones oportunistas relacionadas con demodicosis (sarna) en perros a niveles de exposición de aproximadamente 7 veces la exposición humana. Se observaron descensos en los parámetros eritrocitarios en ratones, ratas y perros a niveles de exposición aproximadamente de 6 a 36 veces la exposición humana. Se observó degeneración de la placa epifisaria del esternón en algunos perros, con incidencia baja y también en

animales control, pero que tuvo una relación dosis-efecto en cuanto a gravedad. En el momento actual se desconoce si esto es clínicamente relevante.

En estudios de toxicidad para la reproducción en rata y conejo, se ha demostrado que baricitinib reduce el crecimiento/peso fetal y que produce malformaciones esqueléticas (a exposiciones aproximadamente entre 10 y 39 veces la exposición humana, respectivamente). No se observaron reacciones adversas fetales a niveles de exposición 2 veces superior a la exposición humana de acuerdo al AUC.

En un estudio de fertilidad combinado en ratas macho/hembra, baricitinib redujo el rendimiento global de apareamiento (índices más bajos de fertilidad y fecundación). En ratas hembra hubo una disminución en el número de cuerpos lúteos y lugares de implantación, aumento de la pérdida preimplantación y/o reacciones adversas sobre la supervivencia intrauterina de los embriones. Dado que no hubo efectos sobre la espermatogénesis (evaluado por histopatología) o sobre los parámetros semen/espermatozoide en ratas macho, la disminución del rendimiento global de apareamiento fue probablemente el resultado de estos efectos sobre las hembras.

Se detectó baricitinib en la leche de ratas lactantes. En un estudio de desarrollo pre y posnatal se observó una disminución del peso de los perros y disminución de la supervivencia posnatal a niveles de exposición de 4 y 21 veces, respectivamente la exposición humana.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

- celulosa microcristalina
- croscarmelosa sódica
- estearato de magnesio
- manitol

#### Cubierta pelicular

- óxido de hierro rojo (E172)
- lecitina (de soja) (E322)
- macrogol
- alcohol polivinílico
- talco
- dióxido de titanio (E171)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blísteres de polivinilcloruro/polietileno/policlorotrifluoroetileno - aluminio en envases de 14, 28, 35, 56, 84 o 98 comprimidos recubiertos con película.

Blísteres precortados unidos de polivinilcloruro/aluminio/poliamida orientada - aluminio en envases de 28 x 1 o 84 x 1 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial para su eliminación.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### Olumiant 2 mg comprimidos recubiertos con película

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 comprimidos recubiertos con película

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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 13/febrero/2017

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

### **• Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Previo al lanzamiento de Olumiant en cada Estado Miembro, el TAC debe acordar con las Autoridades Nacionales Competentes el contenido y formato de los materiales informativos, incluyendo medios de comunicación, modalidades de distribución, y cualquier otro aspecto del programa informativo.

Los principales objetivos del programa son informar a los prescriptores de los riesgos asociados al uso del medicamento, y destacar las medidas específicas de minimización de riesgos a realizar antes y durante el tratamiento con Olumiant.

El TAC debe asegurar que en cada Estado Miembro donde Olumiant se comercialice, se proporcione el material informativo sanitario a todos los profesionales sanitarios que puedan prescribir Olumiant, que debe contener:

- La Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto
- El Prospecto incluyendo la Tarjeta de Información para el Paciente
- La guía de apoyo para profesionales sanitarios de asesoramiento al paciente
- Tarjetas de Información para el Paciente adicionales

**La guía para profesionales sanitarios** debe contener los siguientes elementos principales:

- Que Olumiant aumenta el riesgo potencial de infecciones. Se debe indicar a los pacientes que busquen atención médica inmediata si aparecen signos o síntomas que sugieran una infección.
- Que en caso de que una infección por herpes zóster o cualquier otra infección no responda al tratamiento estándar, el uso de Olumiant se debe interrumpir hasta que el episodio se resuelva. Los pacientes no deben ser inmunizados utilizando vacunas vivas atenuadas poco tiempo antes o durante el tratamiento con Olumiant.
- Los médicos prescriptores deben realizar pruebas de detección de hepatitis viral a los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Olumiant. También se debe descartar la tuberculosis activa.
- Que el uso de Olumiant se asocia con hiperlipidemia; los médicos prescriptores deben controlar los niveles de lípidos del paciente y tratar la hiperlipidemia en caso de que se detecte.
- Que Olumiant está contraindicado en el embarazo ya que datos no clínicos mostraron reducción del crecimiento fetal y malformaciones. Los médicos deben aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo durante el tratamiento y durante una semana tras finalizar el tratamiento. Si se planea un embarazo, el tratamiento con Olumiant debe interrumpirse.
- El propósito y utilización de la Tarjeta de Información para el Paciente.

**La tarjeta de información para el paciente** debe contener los siguientes mensajes principales:

- Que el tratamiento con Olumiant puede aumentar el riesgo de infecciones y de reactivación viral.
- Signos o síntomas de infecciones incluyendo síntomas generales, y específicamente signos y síntomas de tuberculosis y herpes zóster; y una advertencia para que los pacientes busquen atención médica inmediata si aparecen signos o síntomas que sugieran una infección.
- Que no se debe tomar Olumiant durante el embarazo y que las mujeres deben informar a su médico en caso de que se queden (o deseen quedarse) embarazadas.
- Que durante el tratamiento el paciente puede necesitar que se revise su nivel de colesterol.
- Datos de contacto del médico prescriptor.
- Que el paciente debe llevar consigo en todo momento la Tarjeta de Información para el Paciente y mostrarla a otros profesionales sanitarios involucrados en su tratamiento.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CARTONAJES PARA 2 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Olumiant 2 mg comprimidos recubiertos con película  
baricitinib

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 2 mg de baricitinib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 comprimidos recubiertos con película  
28 comprimidos recubiertos con película  
35 comprimidos recubiertos con película  
56 comprimidos recubiertos con película  
84 comprimidos recubiertos con película  
98 comprimidos recubiertos con película  
28 x 1 comprimidos recubiertos con película  
84 x 1 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Incluir código QR+ [www.olumiant.eu](http://www.olumiant.eu)

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/16/1170/001 (14 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/16/1170/002 (28 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/16/1170/003 (28 x 1 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/16/1170/004 (35 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/16/1170/005 (56 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/16/1170/006 (84 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/16/1170/007 (84 x 1 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/16/1170/008 (98 comprimidos recubiertos con película)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Olumiant 2 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS**

**BLÍSTERES CALENDARIO NO PRECORTADOS PARA 2 MG COMPRIMIDOS  
RECUBIERTOS CON PELÍCULA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Olumiant 2 mg comprimidos  
baricitinib

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Lilly

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

Lun  
Mar  
Mie  
Jue  
Vie  
Sab  
Dom

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS**

**BLÍSTERES PRECORTADOS UNIDOSIS PARA 2 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Olumiant 2 mg comprimidos  
baricitinib

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Lilly

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CARTONAJES PARA 4 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Olumiant 4 mg comprimidos recubiertos con película  
baricitinib

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 4 mg de baricitinib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 comprimidos recubiertos con película  
28 comprimidos recubiertos con película  
35 comprimidos recubiertos con película  
56 comprimidos recubiertos con película  
84 comprimidos recubiertos con película  
98 comprimidos recubiertos con película  
28 x 1 comprimidos recubiertos con película  
84 x 1 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Incluir código QR+ [www.olumiant.eu](http://www.olumiant.eu)

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/16/1170/009 (14 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/16/1170/010 (28 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/16/1170/011 (28 x 1 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/16/1170/012 (35 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/16/1170/013 (56 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/16/1170/014 (84 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/16/1170/015 (84 x 1 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/16/1170/016 (98 comprimidos recubiertos con película)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Olumiant 4 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN BLÍSTERES O TIRAS**

**BLÍSTERES CALENDARIO NO PRECORTADOS PARA 4 MG COMPRIMIDOS  
RECUBIERTOS CON PELÍCULA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Olumiant 4 mg comprimidos  
baricitinib

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Lilly

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

Lun  
Mar  
Mie  
Jue  
Vie  
Sab  
Dom

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS**

**BLÍSTERES PRECORTADOS UNIDOSIS PARA 4 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Olumiant 4 mg comprimidos  
baricitinib

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Lilly

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el paciente

### Olumiant 2 mg comprimidos recubiertos con película Olumiant 4 mg comprimidos recubiertos con película baricitinib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Olumiant y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Olumiant
3. Cómo tomar Olumiant
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Olumiant
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Olumiant y para qué se utiliza

Olumiant contiene el principio activo baricitinib. Pertenecce a un grupo de medicamentos llamados inhibidores de la Janus quinasa, que ayudan a reducir la inflamación.

Olumiant se utiliza para tratar adultos con artritis reumatoide de moderada a grave, una enfermedad inflamatoria de las articulaciones, cuando los tratamientos previos no han funcionado bien o no se han tolerado. Olumiant puede utilizarse solo o en combinación con otros medicamentos tales como metotrexato.

Olumiant actúa reduciendo la actividad de una enzima del organismo llamada 'Janus quinasa', que está involucrada en el proceso inflamatorio. Al reducir la actividad de esta enzima, Olumiant ayuda a reducir el dolor, la rigidez y la inflamación de sus articulaciones, el cansancio, y ayuda a disminuir la progresión del daño en el hueso y en el cartílago de las articulaciones. Estos efectos pueden ayudarle a realizar sus actividades diarias y así mejorar la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con artritis reumatoide.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Olumiant

##### No tome Olumiant:

- si es alérgico a baricitinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está embarazada o cree que puede estarlo.

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes y durante el tratamiento con Olumiant si usted:

- tiene una infección, o si contrae infecciones a menudo. Informe a su médico si experimenta síntomas tales como fiebre, heridas, se siente más cansado de lo habitual o tiene problemas

- dentales, ya que estos pueden ser signos de infección. Olumiant puede reducir la capacidad de su cuerpo para luchar contra las infecciones y puede hacer que una infección existente empeore o aumente la probabilidad de que adquiera una nueva infección
- tiene o ha tenido previamente tuberculosis. Puede necesitar pruebas para detectar tuberculosis antes de empezar a tomar Olumiant. Informe a su médico si tiene tos persistente, fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso durante el tratamiento con Olumiant ya que estos pueden ser signos de tuberculosis
  - ha tenido una infección por herpes (herpes zóster), ya que Olumiant puede causar su reaparición. Informe a su médico si tiene una erupción cutánea dolorosa con ampollas durante el tratamiento con Olumiant ya que estos pueden ser signos de herpes zóster
  - tiene, o ha tenido previamente hepatitis B o C
  - tiene que vacunarse. No se le deben administrar determinados tipos de vacunas (vivas) mientras tome Olumiant
  - tiene cáncer, porque su médico tendrá que decidir si todavía se le puede dar Olumiant
  - tiene la función del hígado disminuida
  - ha tenido previamente coágulos de sangre en las venas de sus piernas (trombosis venosa profunda) o de sus pulmones (embolia pulmonar). Informe a su médico si tiene una pierna hinchada con dolor, dolor en el pecho, o dificultad para respirar, ya que estos pueden ser signos de coágulos de sangre en las venas

Puede necesitar análisis de sangre antes de empezar a tomar Olumiant o mientras esté tomándolo para determinar si tiene un recuento bajo de glóbulos rojos (anemia), recuento bajo de glóbulos blancos (neutropenia o linfopenia), niveles altos de grasa en sangre (colesterol) o niveles altos de enzimas hepáticas, con el fin de asegurar que el tratamiento con Olumiant no está causando problemas.

### **Niños y adolescentes**

Olumiant no se utiliza en niños y adolescentes menores de 18 años porque no existe información de uso en este grupo de edad.

### **Otros medicamentos y Olumiant**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

En concreto, informe a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Olumiant si está tomando:

- probenecid (para la gota), ya que este medicamento puede aumentar los niveles de Olumiant en su sangre. Si está tomando probenecid, la dosis recomendada de Olumiant es 2 mg una vez al día
- medicamento antirreumático inyectable
- medicamentos utilizados para controlar la respuesta inmune del organismo, tales como azatioprina, tacrólimus o ciclosporina
- otros medicamentos que pertenecen al grupo de los inhibidores de la Janus quinasa, como ruxolitinib

### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Debe utilizar un método anticonceptivo efectivo para evitar quedarse embarazada durante el tratamiento con Olumiant y al menos durante una semana tras finalizar el tratamiento con Olumiant. Debe informar a su médico si se queda embarazada ya que Olumiant no se debe utilizar durante el embarazo.

No debe utilizar Olumiant durante la lactancia ya que se desconoce si este medicamento pasa a la leche materna. Usted y su médico deben decidir si dará el pecho o tomará Olumiant. No debe hacer ambas cosas.

### **Conducción y uso de máquinas**

La influencia de Olumiant sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

### **3. Cómo tomar Olumiant**

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es 4 mg una vez al día. Su médico puede darle una dosis más baja de 2 mg una vez al día, especialmente si usted tiene más de 75 años o si tiene un aumento del riesgo de infecciones. Si el medicamento está funcionando bien, su médico puede decidir reducir la dosis.

Si tiene la función renal disminuida, la dosis recomendada de Olumiant es 2 mg una vez al día.

Olumiant es para administración oral. Debe tragar el comprimido con un poco de agua. Puede tomar los comprimidos tanto con comida como sin comida. Para ayudarle a acordarse de tomar Olumiant, puede resultarle más fácil tomarlo a la misma hora todos los días.

#### **Si toma más Olumiant del que debe**

Si toma más Olumiant del que debe, consulte con su médico. Puede experimentar alguno de los efectos adversos descritos en la sección 4.

#### **Si olvidó tomar Olumiant**

- Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde.
- Si olvida tomar su dosis durante un día entero, simplemente salte la dosis olvidada y tome una sola dosis al día siguiente como lo hace normalmente.
- No tome una dosis doble para compensar un comprimido olvidado.

#### **Si interrumpe el tratamiento con Olumiant**

No deje de tomar Olumiant a menos que su médico le indique que deje de tomarlo.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Infecciones como herpes zóster**, que pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:

Informe a su médico o busque ayuda médica inmediatamente si experimenta cualquiera de los siguientes síntomas, que pueden ser signos de herpes zóster:

- erupción cutánea dolorosa con ampollas y fiebre

**Efectos adversos muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- infecciones de garganta y nariz
- niveles altos de grasa en sangre (colesterol) observados en análisis de sangre

**Efectos adversos frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- calenturas (herpes simple)
- infección que causa náuseas o diarrea (gastroenteritis)
- infección urinaria
- neumonía

- número alto de plaquetas (células que intervienen en la coagulación de la sangre), observado en análisis de sangre
- sensación de malestar en el estómago (náuseas)
- niveles altos de enzimas hepáticas, observados en análisis de sangre

**Efectos adversos poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- número bajo de glóbulos blancos (neutrófilos), observado en análisis de sangre
- aumento de una enzima llamada creatina quinasa, observado en análisis de sangre
- niveles elevados de grasa en sangre (triglicéridos), observados en análisis de sangre
- acné
- aumento de peso

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Olumiant**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Olumiant**

- El principio **activo** es baricitinib. Cada comprimido contiene 2 o 4 miligramos de baricitinib.
- Los demás componentes son: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, manitol, óxido de hierro rojo (E172), lecitina (de soja) (E322), macrogol, alcohol polivinílico, talco y dióxido de titanio (E171).

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Olumiant 2 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos de color rosa claro, oblongos, con “Lilly” en una cara y “2” en la otra.

Olumiant 4 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos de color rosa de intensidad media, redondos, con “Lilly” en una cara y “4” en la otra.

Los comprimidos son redondeados y tienen una zona ahuecada para ayudar a cogerlos.

Olumiant 2 mg y 4 mg están disponibles en envases blíster de 14, 28, 35, 56, 84 y 98 comprimidos en blísteres calendario y 28 x 1 y 84 x 1 comprimidos en blísteres precortados unidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

Titular de la autorización de comercialización: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ, Utrecht, Países Bajos.

Responsable de la fabricación: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, España.

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**Belgique/België/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Italia**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**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

**Fecha de la última revisión de este prospecto:** mes AAAA.

### Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Incluir código QR+ [www.olumiant.eu](http://www.olumiant.eu)

**Por favor recorte esta parte del prospecto y consérvela.**

-----

<b>Información para el Paciente sobre OLUMIANT® (baricitinib)</b>	<b><u>Embarazo</u></b>
<b>Este documento contiene información importante que debe tener en cuenta antes y durante el tratamiento con Olumiant.</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• No tome Olumiant si está embarazada o cree que pueda estarlo.</li><li>• Utilice métodos anticonceptivos eficaces mientras toma Olumiant y si interrumpe o finaliza el tratamiento, durante 1 semana después.</li><li>• Informe a su médico inmediatamente si se queda o desea quedarse embarazada.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Conserve esta información y muéstrela a otros profesionales sanitarios involucrados en su cuidado médico o tratamiento.</li></ul>	<b><u>Infecciones:</u></b>
<b>Su nombre:</b> _____	Olumiant puede hacer que una infección existente empeore o aumenten las probabilidades de una nueva infección o de una reactivación viral. Informe a su médico inmediatamente si tiene alguno de estos síntomas:
<b>Nombre del médico</b> (que le ha prescrito Olumiant): _____	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fiebre, heridas, sentirse más cansado de lo habitual o problemas dentales.</li><li>• Tos que no desaparece, sudores nocturnos y pérdida de peso. Estos podrían ser síntomas de tuberculosis (una enfermedad infecciosa de los pulmones).</li><li>• Una erupción cutánea dolorosa con ampollas. Esto podría ser un signo de infección por herpes zóster.</li></ul>
<b>Número de teléfono del médico:</b> _____	<b><u>Grasa en sangre:</u></b> Su médico puede controlar sus niveles de grasa en sangre, tales como colesterol, mientras está tomando Olumiant.