

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Olumiant 2 mg filmomhulde tabletten.

Olumiant 4 mg filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Olumiant 2 mg filmomhulde tabletten.

Elke filmomhulde tablet bevat 2 mg baricitinib.

Olumiant 4 mg filmomhulde tabletten.

Elke filmomhulde tablet bevat 4 mg baricitinib.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Olumiant 2 mg filmomhulde tabletten

Lichtroze, 9,0 x 7,5 mm langwerpige tabletten, met aan de ene zijde ingeslagen “Lilly” en aan de andere zijde “2”.

Olumiant 4 mg filmomhulde tabletten

Medium roze, 8,5 mm ronde tabletten, met aan de ene zijde ingeslagen “Lilly” en aan de andere zijde “4”.

De tabletten hebben aan beide zijden een uitholling.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Olumiant is geïndiceerd voor gebruik bij volwassen patiënten die onvoldoende hebben gereageerd op één of meer disease-modifying anti-rheumatic drugs of daar intolerant voor zijn voor de behandeling van matige tot ernstige reumatoïde artritis. Olumiant kan worden gebruikt als monotherapie of in combinatie met methotrexaat (zie rubriek 4.4, 4.5 en 5.1 voor de beschikbare gegevens over andere combinaties).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden ingesteld door artsen met ervaring in de diagnostiek en behandeling van reumatoïde artritis.

Dosering

De aanbevolen dosis Olumiant is 4 mg eenmaal daags. Een dosis van 2 mg eenmaal daags is geschikt voor patiënten van bijvoorbeeld ≥ 75 jaar oud en kan geschikt zijn voor patiënten met een voorgeschiedenis van chronische of recidiverende infecties. Een dosis van 2 mg eenmaal daags kan ook worden overwogen voor patiënten bij wie de ziekteactiviteit met 4 mg eenmaal daags stabiel onder controle is gekomen en die in aanmerking komen voor geleidelijke dosisverlaging (zie rubriek 5.1).

De behandeling moet niet worden gestart bij patiënten met een absolute lymfocytentelling (ALC) van minder dan $0,5 \times 10^9$ cellen/l, een absolute neutrofielentelling (ANC) van minder dan 1×10^9 cellen/l of met een hemoglobinewaarde van minder dan 5 mmol/l. De behandeling kan worden ingesteld zodra de waarden tot boven deze limieten hersteld zijn (zie rubriek 4.4).

Nierfunctiestoornissen

De aanbevolen dosis is 2 mg eenmaal daags bij patiënten met een creatinineklaring tussen 30 en 60 ml/min. Olumiant wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een creatinineklaring < 30 ml/min (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis hoeft de dosis niet te worden aangepast. Olumiant wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Gelijktijdige toediening met OAT3-remmers

De aanbevolen dosis is 2 mg eenmaal daags bij patiënten die organische aniontransporter 3 (OAT3)-remmers met een sterk remmend potentieel gebruiken, zoals probenecide (zie rubriek 4.5).

Ouderen

De klinische ervaring bij patiënten ≥ 75 jaar is zeer beperkt en bij deze patiënten is een aanvangsdosering van 2 mg passend.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Olumiant bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Olumiant wordt eenmaal daags met of zonder voedsel ingenomen en kan op elk moment van de dag worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Zwangerschap (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Infecties

Infecties zoals bovensteluchtweginfecties komen met baricitinib vaker voor dan met placebo (zie rubriek 4.8). Bij behandelingsnaïeve patiënten kwamen infecties bij de combinatietherapie met methotrexaat vaker voor dan met baricitinib-monotherapie. De risico's en voordelen van behandeling met Olumiant moeten vóór instelling van de therapie bij patiënten met actieve, chronische of recidiverende infecties zorgvuldig worden afgewogen (zie rubriek 4.2). Als een infectie optreedt, moet de patiënt zorgvuldig worden gemonitord; de behandeling met Olumiant moet tijdelijk worden stopgezet als de patiënt niet op standaardtherapie reageert. Behandeling met Olumiant dient pas te worden hervat nadat de infectie is verdwenen.

Tuberculose

Patiënten moeten vóór instelling van therapie met Olumiant op tuberculose (TB) worden gescreend. Olumiant mag niet worden gegeven aan patiënten met actieve TB. Bij patiënten met niet eerder behandelde, latente TB moet anti-TB-therapie vóór de start van Olumiant worden overwogen.

Hematologische afwijkingen

Een absolute neutrofielentelling (ANC) $< 1 \times 10^9$ cellen/l, een absolute lymfocytentelling (ALC) $< 0,5 \times 10^9$ cellen/l en een hemoglobinegehalte < 5 mmol/l zijn gemeld bij minder dan 1% van de patiënten in klinische onderzoeken. Behandeling dient niet te worden ingesteld bij patiënten met een ANC $< 1 \times 10^9$ cellen/l, een ALC $< 0,5 \times 10^9$ cellen/l of een hemoglobinegehalte < 5 mmol/l of moet tijdelijk worden gestopt als deze bevindingen zich voordoen bij standaardbehandeling van de patiënt. (zie rubriek 4.2).

Bij oudere patiënten met reumatoïde artritis is het risico op lymfocytose verhoogd. Er zijn zeldzame gevallen van lymfoproliferatieve aandoeningen gemeld.

Virale reactivatie

In klinische onderzoeken is virale reactivatie, waaronder gevallen van reactivatie van het herpesvirus (bijvoorbeeld herpes zoster, herpes simplex) gemeld (zie rubriek 4.8). Herpes zoster werd vaker gemeld bij patiënten ≥ 65 jaar, die eerder behandeld waren met zowel biologische als conventionele DMARD's. Als een patiënt herpes zoster ontwikkelt, moet de behandeling tijdelijk worden gestopt totdat de verschijnselen verdwijnen.

Vóór instelling van behandeling met Olumiant moet overeenkomstig de klinische richtlijnen op virale hepatitis worden gescreend. Patiënten met aanwijzingen van actieve hepatitis B- of C-infectie werden van klinische onderzoeken uitgesloten. Patiënten die positief waren voor hepatitis C-antilichamen maar negatief voor hepatitis C-virus-RNA mochten deelnemen. Patiënten met hepatitis B-oppervlakteantilichamen en hepatitis B-kernantilichamen zonder hepatitis B-oppervlakteantigeen mochten ook deelnemen; dergelijke patiënten moeten worden gemonitord op expressie van hepatitis B-virus (HBV)-DNA. Als HBV-DNA wordt gedetecteerd, moet een leverspecialist worden geconsulteerd om vast te stellen of de behandeling moet worden onderbroken.

Vaccinatie

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de reactie op vaccinatie met levende vaccins bij patiënten die baricitinib krijgen. Gebruik met levende, verzwakte vaccins tijdens, of direct voor behandeling met

Olumiant wordt niet aanbevolen. Vóórdat met Olumiant wordt gestart, wordt aanbevolen om de vaccinatiestatus van alle patiënten op orde te brengen, in overeenstemming met de laatste vaccinatierichtlijnen.

Lipiden

In vergelijking met placebo zijn dosisafhankelijke verhogingen van de bloedlipideparameters bij met baricitinib behandelde patiënten gemeld (zie rubriek 4.8). Verhogingen van het LDL-cholesterol daalden bij behandeling met een statine naar waarden van voor de behandeling. Ongeveer 12 weken na instelling van behandeling met Olumiant moeten de lipideparameters worden beoordeeld; daarna moeten patiënten worden behandeld volgens de internationale klinische richtlijnen voor hyperlipidemie. Het effect van deze verhoogde lipideparameters op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is niet vastgesteld.

Verhogingen van de levertransaminasen

Verhogingen van alaninetransaminase (ALT) en aspartaattransaminase (AST) naar ≥ 5 en ≥ 10 x de bovengrens van normaal (ULN) zijn bij minder dan 1% van de patiënten in klinische onderzoeken gemeld. Bij behandelingsnaïeve patiënten kwamen verhoogde levertransaminasen bij de combinatie met methotrexaat vaker voor dan bij monotherapie met baricitinib (zie rubriek 4.8). Als tijdens de standaardbehandeling van de patiënt verhogingen van ALT of AST worden waargenomen en door het geneesmiddel geïnduceerde leverschade wordt vermoed, moet Olumiant tijdelijk worden stopgezet totdat deze diagnose is uitgesloten.

Maligniteit

Het risico op maligniteiten waaronder lymfoom is bij patiënten met reumatoïde artritis verhoogd. Immunomodulerende geneesmiddelen kunnen het risico op maligniteiten waaronder lymfoom verhogen. De klinische gegevens zijn onvoldoende om de potentiële incidentie van maligniteiten na blootstelling aan baricitinib te beoordelen. Beoordeling van de veiligheid op de lange termijn is gaande.

Veneuze trombo-embolie

Voorvallen van diepe veneuze trombose (DVT) en longembolie (LE) zijn gemeld bij patiënten die baricitinib kregen. Olumiant moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met risicofactoren voor DVT/LE zoals een hogere leeftijd, obesitas, een medische voorgeschiedenis met DVT/LE of bij patiënten die chirurgie ondergaan en worden geïmmobiliseerd. Als er klinische verschijnselen optreden van DVT/LE, moet de behandeling met Olumiant worden stopgezet. De patiënten moeten dan direct worden geëvalueerd en er moet een passende behandeling volgen.

Laboratoriummonitoring

Tabel 1. Laboratoriumwaarden en richtlijnen voor monitoring

Laboratoriumwaarde	Actie	Richtlijn voor monitoring
Lipideparameters	Patiënten moeten worden behandeld volgens de internationale klinische richtlijnen voor hyperlipidemie	12 weken na instelling van de behandeling en daarna volgens de internationale klinische richtlijnen voor hyperlipidemie
Absolute neutrofielentelling (ANC)	Behandeling moet worden onderbroken als de ANC $< 1 \times 10^9$ cellen/l is en kan worden hervat zodra de ANC weer boven deze waarde komt	Vóór instelling van behandeling en daarna overeenkomstig het standaardbehandeling voor patiënten
Absolute lymfocytentelling (ALC)	Behandeling moet worden onderbroken als de ALC $< 0,5 \times 10^9$ cellen/l is en kan worden hervat zodra de ALC weer boven deze waarde komt	
Hemoglobine (Hb)	Behandeling moet worden onderbroken als de Hb < 5 mmol/l is en kan worden hervat zodra de Hb weer boven deze waarde komt	
Levertransaminasen	Behandeling moet tijdelijk worden gestopt als door het geneesmiddel geïnduceerde leverschade wordt vermoed	

Immunosuppressieve geneesmiddelen

De combinatie met biologische DMARD's of andere januskinase (JAK)-remmers wordt niet aanbevolen omdat een risico op additieve immunosuppressie niet kan worden uitgesloten. Gegevens over het gebruik van baricitinib samen met krachtige immunosuppressieve geneesmiddelen (zoals azathioprine, tacrolimus, ciclosporine) zijn beperkt en voorzichtigheid is bij dergelijke combinaties geboden (zie rubriek 4.5).

Overgevoeligheid

Na het in de handel brengen zijn er gevallen gemeld van overgevoeligheid op geneesmiddelen in verband met toediening van baricitinib. Als ernstige allergische of anafylactische reacties zich voordoen, moet de behandeling met baricitinib onmiddellijk stopgezet worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Immunosuppressieve geneesmiddelen

De combinatie met biologische DMARD's of andere JAK-remmers is niet onderzocht. Gebruik van baricitinib met krachtige immunosuppressieve geneesmiddelen zoals azathioprine, tacrolimus of

ciclosporine was in klinische onderzoeken met baricitinib beperkt; een risico op additieve immunosuppressie kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.4).

Potentiële beïnvloeding van de farmacokinetiek van baricitinib door andere geneesmiddelen

Transporters

In vitro is baricitinib een substraat voor organische aniontransporter (OAT)3, P-glycoproteïne (Pgp), breast cancer resistance protein (BCRP) en multidrug and toxic extrusion protein (MATE)2-K. In een klinisch farmacologisch onderzoek leidde toediening van probenecide (een OAT3-remmer met hoog remmend potentieel) tot een ongeveer 2-voudige verhoging van de $AUC_{(0-\infty)}$ zonder verandering in de t_{max} of C_{max} van baricitinib. Daarom is de aanbevolen dosis bij patiënten die een OAT3-remmer met een hoog remmend potentieel gebruiken, zoals probenecide, 2 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.2). Er is geen klinisch farmacologisch onderzoek verricht met OAT3-remmers met een lager remmend potentieel. De prodrug leflunomide wordt snel omgezet in teriflunomide, dat een zwakke OAT3-remmer is en daardoor kan leiden tot een toename in de blootstelling aan baricitinib. Omdat er geen specifieke interactiestudies zijn uitgevoerd, dient voorzichtigheid betracht te worden als leflunomide of teriflunomide gelijktijdig met baricitinib worden gegeven. Gelijktijdig gebruik van de OAT3-remmers ibuprofen en diclofenac kan leiden tot een verhoogde blootstelling aan baricitinib, hoewel hun remmingspotentieel lager is vergeleken met probenecide; daarom wordt een klinisch relevante interactie niet verwacht. Gelijktijdige toediening van baricitinib met ciclosporine (Pgp/BCRP-remmer) of methotrexaat (substraat van verschillende transporters waaronder OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 en MRP4) had geen klinische effecten van belang op de blootstelling aan baricitinib.

Cytochroom P450-enzymen

In vitro is baricitinib een substraat voor het cytochroom P450-enzym (CYP)3A4, hoewel minder dan 10% van de dosis via oxidatie wordt gemetaboliseerd. In klinische farmacologische onderzoeken leidde gelijktijdige toediening van baricitinib met ketoconazol (krachtige CYP3A-remmer) niet tot een klinisch belangrijk effect op de PK van baricitinib. Gelijktijdige toediening van baricitinib met fluconazol (matige CYP3A/CYP2C19/CYP2C9-remmer) of rifampicine (krachtige CYP3A-inductor) leidde niet tot klinisch belangrijke veranderingen in de blootstelling aan baricitinib.

Maag-pH-modificerende middelen

Verhoging van de maag-pH met omeprazol had geen klinisch significant effect op de blootstelling aan baricitinib.

Beïnvloeding van de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen door baricitinib

Transporters

In vitro is baricitinib bij klinisch relevante concentraties geen remmer van OAT1, OAT2, OAT3, organic cationic transporter (OCT) 2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 en MATE2-K. Baricitinib is mogelijk een klinisch relevante remmer van OCT1, hoewel er momenteel geen bekende selectieve OCT1-substraten zijn waarvoor klinisch significante interacties voorspeld zouden kunnen worden. In klinische farmacologische onderzoeken waren er geen klinisch belangrijke effecten op de blootstelling als baricitinib gelijktijdig werd toegediend met digoxine (Pgp-substraat) of methotrexaat (substraat van verschillende transporters).

Cytochroom-P450-enzymen

In klinische farmacologische onderzoeken leidde gelijktijdige toediening van baricitinib met de CYP3A-substraten simvastatine, ethinylestradiol of levonorgestrel niet tot klinisch belangrijke veranderingen in de PK van deze geneesmiddelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De JAK/STAT-route blijkt een rol te spelen bij celadhesie en celpolariteit wat van invloed kan zijn op de vroegembryonale ontwikkeling. Er zijn geen adequate gegevens beschikbaar over het gebruik van baricitinib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Bij ratten en konijnen was baricitinib teratogeen. De resultaten van dieronderzoek duiden erop dat baricitinib in hogere doseringen een ongunstig effect kan hebben op de botontwikkeling *in utero*.

Olumiant is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en tot minstens 1 week na de behandeling. Als een patiënt tijdens het gebruik van Olumiant zwanger wordt, moeten de ouders worden geïnformeerd over het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of baricitinib/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat baricitinib in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3).

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten en Olumiant dient niet te worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Olumiant moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Onderzoeken bij dieren duiden erop dat behandeling met baricitinib het potentieel heeft om de vruchtbaarheid van vrouwen tijdens de behandeling te verlagen, maar er was bij mannen geen effect op de spermatogenese (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Olumiant heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen die optraden bij $\geq 2\%$ van de met Olumiant-monotherapie of in combinatie met conventionele synthetische DMARD's behandelde patiënten waren verhoogd LDL-cholesterol (33,6%), bovensteluchtweginfecties (14,7%) en misselijkheid (2,8%). Herpes zoster was een van de gemelde infecties bij behandeling met Olumiant.

Tabel met bijwerkingen

In totaal 3464 patiënten werden in klinische onderzoeken naar reumatoïde artritis met Olumiant behandeld, wat neerkwam op 4214 patiëntjaren aan blootstelling. Daarvan werden 2166 patiënten met reumatoïde artritis minstens één jaar aan Olumiant blootgesteld. Er werden zes placebogecontroleerde studies geïntegreerd (997 patiënten op 4 mg eenmaal daags en 1070 patiënten op placebo) om de veiligheid van Olumiant te beoordelen in vergelijking met placebo tot maximaal 16 weken na instelling van de behandeling.

Tabel 2. Bijwerkingen

Geschatte frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bovensteluchtweg-infecties ^a	Herpes zoster, Herpes simplex ^b Gastro-enteritis Urinerweginfecties Pneumonie	
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		Trombocytose > 600 x 10 ⁹ cellen/l ^c	Neutropenie < 1 x 10 ⁹ cellen/l ^c
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypercholesterolemie ^c		Hypertriglyceridemie ^c
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Misselijkheid	
Lever- en galaandoeningen		ALT verhoogd ≥ 3 x ULN ^c	AST verhoogd ≥ 3 x ULN ^c
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Rash	Acne
Immuunsysteem-aandoeningen			Opzwellen van het gezicht, urticaria
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Longembolie
Bloedvataandoeningen			Diep veneuze trombose
Onderzoeken			Gewichtstoename Verhoogd creatinfosfokinase > 5 x ULN ^c

^a Gecombineerde term (acute sinusitis, epiglottitis, laryngitis, nasofaryngitis, orofaryngeale pijn, faryngitis, faryngotonsillitis, rinitis, sinusitis, tonsillitis, tracheïtis, bovensteluchtweginfectie).

^b Gecombineerde term (eczema herpeticum, herpes simplex, oftalmische herpes simplex, orale herpes).

^c Omvat bij laboratoriummonitoring gedetecteerde veranderingen (zie tekst hieronder).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Misselijkheid

Bij behandelingsnaïeve patiënten was tot en met week 52 de frequentie van misselijkheid voor de combinatiebehandeling van methotrexaat en Olumiant (9,3%) hoger dan voor methotrexaat alleen (6,2%) of Olumiant alleen (4,4%). Misselijkheid kwam het vaakst voor tijdens de eerste 2 behandelingsweken.

Infecties

In gecontroleerde studies die tot 16 weken duurden, was de incidentie van alle infecties (frequentie van patiënten met ≥ 1 voorval per 100 patiëntjaren aan blootstelling) 101 met Olumiant tegen 83 in de placebogroep. De meeste infecties waren licht tot matig van ernst. In onderzoeken met beide doses werden infecties gemeld bij 31,9%, 28,8% en 24,1% van de patiënten tot 16 weken in de groep met respectievelijk 4 mg, 2 mg en placebo. De voor Olumiant gemelde infectiegerelateerde bijwerkingen in vergelijking met placebo waren: bovensteluchtweginfecties (14,7% vs. 11,7%), urineweginfecties (3,4% vs. 2,7%), gastro-enteritis (1,6% vs. 0,8%), herpes simplex (1,8% vs. 0,7%), en herpes zoster (1,4% vs. 0,4%). Bij behandelingsnaïeve patiënten kwamen tot week 52 bovensteluchtweginfecties met de combinatiebehandeling van methotrexaat en Olumiant (26,0%) vaker voor dan met methotrexaat alleen (22,9%) of Olumiant alleen (22,0%). Ernstige infecties kwamen met Olumiant even vaak (1,1%) voor als met placebo (1,2%). Voor Olumiant waren de vaakst voorkomende ernstige infecties herpes zoster en cellulitis. Het aantal ernstige infecties bleef bij langdurige blootstelling stabiel. De algehele incidentie van ernstige infecties in het klinische onderzoeksprogramma was 3,2 per 100 patiëntjaren.

Verhogingen van de levertransaminasen

In gecontroleerde studies die tot 16 weken duurden, werden verhogingen van alaninetransaminase (ALT) en aspartaattransaminase (AST) ≥ 3 x de bovengrens van normaal (ULN) waargenomen bij 1,4% en 0,8% van de met Olumiant behandelde patiënten tegen respectievelijk 1,0% en 0,8% van de met placebo behandelde patiënten. De meeste gevallen van verhoogde levertransaminasen waren asymptomatisch en van voorbijgaande aard.

Bij behandelingsnaïeve patiënten leidde de combinatie van Olumiant met potentieel hepatotoxische geneesmiddelen, zoals methotrexaat, tot een hogere frequentie van deze verhogingen. Gedurende een periode tot 52 weken was de frequentie van ALT- en AST-verhogingen ≥ 3 x ULN hoger voor de combinatiebehandeling met methotrexaat en Olumiant (7,5% en 3,8%) dan met methotrexaat alleen (2,9% en 0,5%) of Olumiant alleen (1,9% en 1,3%).

Het patroon en de incidentie van verhoging van ALT/AST bleef in de tijd stabiel, ook in het langdurige verlengingsonderzoek.

Lipideverhogingen

Behandeling met baricitinib ging gepaard met dosisafhankelijke verhogingen van de lipideparameters waaronder totaal cholesterol, triglyceriden, LDL-cholesterol en HDL-cholesterol. Er was geen verandering in de LDL/HDL-ratio. Verhogingen werden waargenomen na 12 weken en bleven daarna stabiel op een hogere waarde dan baseline, ook in het langdurige verlengingsonderzoek. In gecontroleerde studies die tot 16 weken duurden, werden de volgende frequenties waargenomen voor Olumiant vs. placebo:

- Verhoogd totaal cholesterol $\geq 5,17$ mmol/l: respectievelijk 49,1% en 15,8%
- Verhoogd LDL-cholesterol $\geq 3,36$ mmol/l: respectievelijk 33,6% en 10,3%
- Verhoogd HDL-cholesterol $\geq 1,55$ mmol/l: respectievelijk 42,7% en 13,8%
- Verhoogde triglyceriden $\geq 5,65$ mmol/l: respectievelijk 0,4% en 0,5%

In studies met beide doses werd een dosisrelatie waargenomen met een verhoogd totaal cholesterol $\geq 5,17$ mmol/l, gemeld bij 48,8%, 34,7% en 17,8% van de patiënten tot 16 weken in de groep met respectievelijk 4 mg, 2 mg en placebo.

Verhogingen van het LDL-cholesterol daalden bij behandeling met een statine naar waarden van voor de behandeling.

Creatinefosfokinase (CPK)

In gecontroleerde studies die tot 16 weken duurden, kwamen verhogingen van de CPK-waarden vaak voor. Aanmerkelijke verhogingen ($> 5 \times \text{ULN}$) traden op bij 0,8% van de met Olumiant behandelde patiënten en 0,3% van de met placebo behandelde patiënten. Er werd een dosisrelatie waargenomen met CPK-verhogingen $\geq 5 \times \text{ULN}$, gemeld bij 1,5%, 0,8% en 0,6% van de patiënten na 16 weken in de groep met respectievelijk 4 mg, 2 mg en placebo. De meeste gevallen waren van voorbijgaande aard en de behandeling hoefde niet te worden gestopt. In klinische onderzoeken waren er geen bevestigde gevallen van rabdomyolyse. Verhogingen van CPK werden waargenomen na 4 weken en bleven daarna stabiel op een hogere waarde dan baseline, ook in het langdurige verlengingsonderzoek.

Neutropenie

In gecontroleerde studies die tot 16 weken duurden, trad een daling van de neutrofielentelling op tot minder dan 1×10^9 cellen/l bij 0,3% van de met Olumiant behandelde patiënten tegen 0% van de met placebo behandelde patiënten. Er was geen duidelijke relatie tussen daling van de neutrofielentelling en het optreden van ernstige infecties. In klinische onderzoeken werd de behandeling echter onderbroken als de ANC $< 1 \times 10^9$ cellen/l was. Het patroon en de incidentie van een verlaagde neutrofielentelling bleven in de tijd stabiel op een lagere waarde dan baseline, ook in het langdurige verlengingsonderzoek.

Trombocytose

In gecontroleerde studies die tot 16 weken duurden, trad een stijging van de trombocytentelling boven 600×10^9 cellen/l op bij 2,0% van de met Olumiant 4 mg behandelde patiënten en 1,1% van de met placebo behandelde patiënten. Er werd geen verband waargenomen tussen een verhoogde trombocytentelling en bijwerkingen van trombotische aard. Het patroon en de incidentie van een verhoogde trombocytentelling bleven in de tijd stabiel op een hogere waarde dan baseline, ook in het langdurige verlengingsonderzoek.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Eenmalige doses tot 40 mg/dag en meermalige doses tot 20 mg/dag gedurende 10 dagen zijn in klinische onderzoeken toegediend zonder dosisbeperkende toxiciteit. Bijwerkingen waren vergelijkbaar met die welke bij lagere doses werden gezien en er werden geen specifieke toxiciteiten vastgesteld. De farmacokinetische gegevens van een eenmalige dosis van 40 mg bij gezonde vrijwilligers wijzen uit dat meer dan 90% van de toegediende dosis naar verwachting binnen 24 uur wordt uitgescheiden. In het geval van een overdosis wordt aanbevolen de patiënt te monitoren op klachten en symptomen van bijwerkingen. Patiënten die bijwerkingen krijgen, moeten passende behandeling ontvangen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve immunosuppressiva, ATC-code: L04AA37

Werkingsmechanisme

Baricitinib is een selectieve en reversibele remmer van Januskinase (JAK)1 en JAK2. In geïsoleerde enzymbepalingen leidde baricitinib tot een remming van de activiteit van JAK1, JAK2, tyrosinekinase 2 en JAK3 met IC₅₀-waarden van respectievelijk 5,9, 5,7, 53 en > 400 nM.

Januskinasen (JAK's) zijn enzymen die intracellulaire signalen van celoppervlaktereceptoren omzetten voor een aantal cytokines en groeifactoren die een rol spelen bij hematopoëse, ontsteking en de afweerfunctie. Binnen de intracellulaire signaalroute fosforyleren en activeren JAK's signaaltransducers en activators van transcriptie (STAT's), die de genexpressie binnen de cel activeren. Baricitinib moduleert deze signaalroutes door een gedeeltelijke remming van de enzymactiviteit van JAK1 en JAK2, waardoor de fosforylering en activatie van STAT's verminderd wordt.

Farmacodynamische effecten

Remming van door IL-6 geïnduceerde STAT3-fosforylering

Toediening van baricitinib leidde tot een dosisafhankelijke remming van door IL-6 geïnduceerde STAT3-fosforylering in volbloed van gezonde proefpersonen waarbij de maximale remming 2 uur na toediening werd waargenomen die binnen 24 uur nagenoeg naar baseline terugkeerde.

Immunoglobulinen

De gemiddelde IgG-, IgM- en IgA-waarden in het serum waren 12 weken na instelling van behandeling met Olumiant gedaald en bleven gedurende minstens 104 weken stabiel op een lagere waarde dan baseline. Voor de meeste patiënten lagen de veranderingen in de immunoglobulinen binnen het normale referentiebereik.

Lymfocyten

De gemiddelde absolute lymfocytentelling was 1 week na instelling van behandeling met Olumiant verhoogd, in week 24 naar baseline teruggekeerd, waarna deze minstens 104 weken stabiel bleef. Voor de meeste patiënten lagen de veranderingen in de lymfocytentelling binnen het normale referentiebereik.

C-reactieve proteïne

Bij patiënten met reumatoïde artritis werd 1 week na start van behandeling met Olumiant al een daling van de serum C-reactieve proteïne (CRP) waargenomen en deze hield tijdens de toediening aan.

Creatinine

Vergeleken met placebo induceerde baricitinib na twee weken behandeling een gemiddelde stijging van het serumcreatinine van 3,8 µmol/l, dat daarna gedurende 104 weken behandeling stabiel bleef. Dit kan veroorzaakt zijn door remming van de creatinine-uitscheiding door baricitinib in de niertubuli. Daardoor kan de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid op basis van het serumcreatinine iets lager zijn, zonder daadwerkelijke afname van de nierfunctie of het optreden van renale bijwerkingen.

Vaccin studie

De invloed van baricitinib op de humorale respons op niet-levende vaccins werd onderzocht bij 106 RA-patiënten die op een stabiele behandeling met baricitinib 2 of 4 mg staan en die een geïnactiveerd pneumococcon- of tetanusvaccin ontvingen. De meerderheid van deze patiënten (n = 94) werd tevens behandeld met methotrexaat. Over de gehele populatie leidde de pneumococconvaccinatie bij 68,0% (95% BI: 58,4%; 76,2%) van de patiënten tot een voldoende IgG immuunrespons. Na de tetanusvaccinatie trad bij 43,1% (95% BI: 34,0%; 52,8%) van de patiënten een voldoende IgG immuunrespons op.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van Olumiant eenmaal daags werd beoordeeld in 4 gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter fase III-studies bij patiënten met matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis, gediagnosticeerd volgens de ACR/EULAR 2010-criteria (zie tabel 3). Patiënten die ouder waren dan 18 jaar mochten deelnemen. De aanwezigheid van minstens 6 pijnlijke en 6 gezwollen gewrichten bij baseline was een vereiste. Alle patiënten die deze studies voltooiden, mochten aan een langdurig verlengingsonderzoek deelnemen met maximaal 4 jaar continue behandeling.

De RA-BEGIN-studie bij MTX-naïeve patiënten ondersteunt gebruik door de patiëntendoelgroep met een inadequaat respons op andere DMARD's of voor patiënten die daar intolerant voor zijn (zie rubriek 4.1).

Tabel 3. Overzicht klinische studie

Naam studie (Duur)	Populatie (Aantal)	Behandelingsarmen	Overzicht van belangrijkste uitkomsten
RA-BEGIN (52 weken)	MTX-naïef ¹ (584)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg 1dd • Olumiant 4 mg 1dd + MTX • MTX 	<ul style="list-style-type: none"> • Primair eindpunt: ACR20 in week 24 • Lichamelijk functioneren (HAQ-DI) • Radiografische progressie (mTSS) • Lage ziekteactiviteit en remissie (SDAI)
RA-BEAM (52 weken)	MTX-IR ² (1305)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg 1dd • Adalimumab 40 mg s.c. Q2W • Placebo <p>Alle patiënten op achtergrond-MTX</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primair eindpunt: ACR20 in week 12 • Lichamelijk functioneren (HAQ-DI) • Radiografische progressie (mTSS) • Lage ziekteactiviteit en remissie (SDAI) • Gewrichtsstijfheid in de ochtend
RA-BUILD (24 weken)	cDMARD-IR ³ (684)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg 1dd • Olumiant 2 mg 1dd • Placebo <p>Op achtergrond-cDMARD's⁵ indien stabiel op cDMARD bij inclusie in de studie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primair eindpunt: ACR20 in week 12 • Lichamelijk functioneren (HAQ-DI) • Lage ziekteactiviteit en remissie (SDAI) • Radiografische progressie (mTSS) • Gewrichtsstijfheid in de ochtend
RA-BEACON (24 weken)	TNF-IR ⁴ (527)	<ul style="list-style-type: none"> • Olumiant 4 mg 1dd • Olumiant 2 mg 1dd • Placebo <p>Op achtergrond-cDMARD's⁵</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Primair eindpunt: ACR20 in week 12 • Lichamelijk functioneren (HAQ-DI) • Lage ziekteactiviteit en remissie (SDAI)

Afkortingen: 1dd = eenmaal daags; Q2W = eenmaal per 2 weken; s.c. = subcutaan; ACR = American College of Rheumatology; SDAI = Simplified Disease Activity Index; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; mTSS = modified Total Sharp Score

¹ Patiënten die minder dan 3 doses methotrexaat (MTX) hadden gekregen; naïef voor andere conventionele of biologische DMARD's

² Patiënten die onvoldoende op MTX (+/- andere cDMARD's) hadden gereageerd; biological-naïef

³ Patiënten die onvoldoende hadden gereageerd op ≥ 1 cDMARD of deze niet verdroegen; biological-naïef

⁴ Patiënten die onvoldoende hadden gereageerd op ≥ 1 bDMARD of deze niet verdroegen; inclusief minstens één TNF-remmer

⁵ Meest gebruikte gelijktijdig toegediende cDMARD's waren MTX, hydroxychloroquine, leflunomide en sulfasalazine

Klinische respons

In alle studies hadden alle met Olumiant 4 mg eenmaal daags behandelde patiënten na 12 weken een statistisch significant hogere ACR20, ACR50 en ACR70 in vergelijking met placebo, MTX of adalimumab (zie tabel 4). De tijd tot het intreden van de werkzaamheid was kort voor alle parameters waarbij al in week 1 aanmerkelijk grotere responsen werden gezien. Er werd een continue, duurzame

respons waargenomen, waarbij de ACR20/50/70-responsen minstens 2 jaar aanhielden, ook in het langdurige verlengingsonderzoek.

Behandeling met Olumiant 4 mg, alleen of in combinatie met cDMARD's, gaf een aanmerkelijke verbetering van alle individuele ACR-componenten, waaronder het aantal pijnlijke en gezwollen gewrichten, algehele beoordeling door patiënt en arts, HAQ-DI, pijnbeoordeling en CRP in vergelijking met placebo of MTX als monotherapie. In RA-BEAM gaf behandeling met Olumiant in vergelijking met adalimumab een aanmerkelijke verbetering van de algehele beoordelingen door patiënt en arts, HAQ-DI, pijnbeoordeling en CRP bij week 12, 24 en 52.

In placebogecontroleerde onderzoeken, waarin MTX niet was vereist, kregen 501 personen gerandomiseerd naar baricitinib 2 mg of 4 mg MTX als achtergrondbehandeling en 303 personen kregen andere conventionele DMARD's dan MTX (ongeveer de helft met MTX en de helft zonder). De meest gelijktijdig gebruikte DMARD's bij deze personen waren MTX (79% van de patiënten), hydroxychloroquine (19%), leflunomide (11%) en sulfasalazine (9%). Met betrekking tot werkzaamheid en veiligheid werden er geen relevante verschillen waargenomen in de subgroepen gedefinieerd aan de hand van type gelijktijdig gebruikte DMARD's, in combinatie met baricitinib.

Remissie en lage ziekteactiviteit

In vergelijking met placebo of MTX bereikte een statistisch groter deel van de met Olumiant 4 mg behandelde patiënten bij week 12 en 24 remissie, zoals gedefinieerd door SDAI $\leq 3,3$ en CDAI $\leq 2,8$ (tabel 4).

In alle vier studies bereikte in vergelijking met placebo of MTX een significant groter deel van de met Olumiant 4 mg behandelde patiënten bij week 12 en 24 een lage ziekteactiviteit of remissie (DAS28-ESR of DAS28-hsCRP $\leq 3,2$ en DAS28-ESR of DAS28-hsCRP $< 2,6$).

Het hogere remissiepercentage in vergelijking met placebo werd al bij week 4 waargenomen. Deze percentages van remissie en lage ziekteactiviteit hielden minstens 2 jaar aan, wanneer de gegevens uit het langdurige verlengingsonderzoek erbij betrokken werden.

Tabel 4: Respons, remissie en lichamelijk functioneren

Studie	RA-BEGIN MTX-naïeve patiënten			RA-BEAM MTX-IR-patiënten			RA-BUILD cDMARD-IR- patiënten			RA-BEACON TNF-IR-patiënten		
	MTX	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	PBO	OLU 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg
N	210	159	215	488	487	330	228	229	227	176	174	177
ACR20:												
Week 12	59%	79%***	77%***	40%	70%***†	61%***	39%	66%***	62%***	27%	49%***	55%***
Week 24	62%	77%**	78%***	37%	74%***†	66%***	42%	61%***	65%***	27%	45%***	46%***
Week 52	56%	73%***	73%***		71%††	62%						
ACR50:												
Week 12	33%	55%***	60%***	17%	45%***††	35%***	13%	33%***	34%***	8%	20%**	28%***
Week 24	43%	60%**	63%***	19%	51%***	45%***	21%	41%***	44%***	13%	23%*	29%***
Week 52	38%	57%***	62%***		56%†	47%						
ACR70:												
Week 12	16%	31%***	34%***	5%	19%***†	13%***	3%	18%***	18%***	2%	13%***	11%**
Week 24	21%	42%***	40%***	8%	30%***†	22%***	8%	25%***	24%***	3%	13%***	17%***
Week 52	25%	42%***	46%***		37%	31%						
DAS28-hsCRP ≤ 3,2:												
Week 12	30%	47%***	56%***	14%	44%***††	35%***	17%	36%***	39%***	9%	24%***	32%***
Week 24	38%	57%***	60%***	19%	52%***	48%***	24%	46%***	52%***	11%	20%*	33%***
Week 52	38%	57%***	63%***		56%†	48%						
DAS28-ESR ≤ 3,2:												
Week 12	15%	21%	34%***	7%	24%***	21%***	7%	21%***	22%***	4%	13%**	12%**
Week 24	23%	36%**	39%***	10%	32%***	34%***	10%	29%***	32%***	7%	11%	17%**
Week 52	27%	36%	45%***		39%	36%						
SDAI ≤ 3,3:												
Week 12	6%	14%*	20%***	2%	8%***	7%***	1%	9%***	9%***	2%	2%	5%
Week 24	10%	22%**	23%***	3%	16%***	14%***	4%	17%***	15%***	2%	5%	9%**
Week 52	13%	25%**	30%***		23%	18%						
CDAI ≤ 2,8:												
Week 12	7%	14%*	19%***	2%	8%***	7%**	2%	10%***	9%***	2%	3%	6%
Week 24	11%	21%**	22%**	4%	16%***	12%***	4%	15%***	15%***	3%	5%	9%*
Week 52	16%	25%*	28%**		22%	18%						
HAQ-DI minimaal klinisch belangrijk verschil (verlaging van HAQ-DI-score van ≥ 0,30):												
Week 12	60%	81%***	77%***	46%	68%***	64%***	44%	60%***	56%**	35%	48%*	54%***
Week 24	66%	77%*	74%	37%	67%***†	60%***	37%	58%***	55%***	24%	41%***	44%***
Week 52	53%	65%*	67%**		61%	55%						

NB: het deel van de responders op elk tijdpunt gebaseerd op degenen die aanvankelijk naar behandeling waren gerandomiseerd (N). Patiënten die stopten of rescue therapie kregen, werden daarna als non-responders beschouwd.

Afkortingen: ADA = adalimumab; MTX = methotrexaat; OLU = Olumiant; PBO = placebo

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

† $p \leq 0,05$; †† $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$ vs. adalimumab

Radiografische respons

Het effect van Olumiant op progressie van structurele gewrichtsschade werd radiografisch geëvalueerd in de studies RA-BEGIN, RA-BEAM en RA-BUILD en beoordeeld aan de hand van de aangepaste Total Sharp Score (mTSS) en zijn onderdelen, de erosiescore en score voor vernauwing van de gewrichtsspleet.

Behandeling met Olumiant 4 mg leidde tot een statistisch significante remming van de progressie van structurele gewrichtsschade (tabel 5). De analyses van de scores voor erosie en gewrichtsspleetvernauwing waren consistent met de algehele scores. Het deel van de patiënten zonder radiografische progressie (mTSS-verandering ≤ 0) was in week 24 en 52 met Olumiant 4 mg significant hoger dan met placebo.

Tabel 5. Radiografische veranderingen

Studie	RA-BEGIN MTX-naïeve patiënten			RA-BEAM MTX-IR-patiënten			RA-BUILD cDMARD-IR-patiënten		
	MTX	OLU 4 mg	OLU 4 mg + MTX	PBO ^a	OLU 4 mg	ADA 40 mg Q2W	PBO	OLU 2 mg	OLU 4 mg
Aangepaste totale Sharp-score, gemiddelde verandering t.o.v. baseline:									
Week 24	0,61	0,39	0,29*	0,90	0,41***	0,33***	0,70	0,33*	0,15**
Week 52	1,02	0,80	0,40**	1,80	0,71***	0,60***			
Erosiescore, gemiddelde verandering t.o.v. baseline:									
Week 24	0,47	0,33	0,26*	0,61	0,29***	0,24***	0,47	0,30	0,11**
Week 52	0,81	0,55	0,34**	1,23	0,51***	0,42***			
Score gewrichtsspleetvernauwing, gemiddelde verandering t.o.v. baseline:									
Week 24	0,14	0,06	0,03	0,29	0,12**	0,10**	0,23	0,03*	0,04*
Week 52	0,21	0,25	0,06	0,58	0,21***	0,19**			
Deel van de patiënten zonder radiografische progressie^b:									
Week 24	68%	76%	81%**	70%	81%***	83%***	74%	72%	80%
Week 52	66%	69%	80%**	70%	79%**	81%**			

Afkortingen: ADA = adalimumab; MTX = methotrexaat; OLU = Olumiant; PBO = placebo

^a Placebogegevens in week 52 afgeleid op basis van lineaire extrapolatie

^b Geen progressie gedefinieerd als mTSS-verandering ≤ 0 .

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

Lichamelijk functioneren en gezondheidsgerelateerde uitkomsten

Behandeling met Olumiant 4 mg, alleen of in combinatie met cDMARD's, leidde na 12, 24 en 52 weken in vergelijking met alle controlemiddelen (placebo, MTX, adalimumab) tot een aanmerkelijke verbetering van het lichamelijk functioneren gemeten met HAQ-DI. Het percentage van de patiënten met een klinisch significante verbetering (HAQ-DI $\geq 0,30$) was met Olumiant in week 12 ook hoger dan met placebo of MTX (tabel 4). De verbeteringen werden al in week 1 gezien en hielden in de studies RA-BEGIN en RA-BEAM tot 52 weken aan.

Behandeling met Olumiant 4 mg, alleen of in combinatie met cDMARD's, leidde na 12 weken in vergelijking met alle controlemiddelen (placebo, MTX, adalimumab) tot een aanmerkelijke verbetering van de pijn, gemeten op een visuele analoge schaal van 0-100. De verbeteringen werden al in week 1 gezien en hielden in de studies RA-BEGIN en RA-BEAM tot 52 weken aan.

In RA-BEAM en RA-BUILD leidde behandeling met Olumiant 4 mg in vergelijking met placebo of adalimumab tot een significante verbetering van de gemiddelde duur en ernst van gewrichtsstijfheid in de ochtend, zoals beoordeeld op basis van dagelijks bijgehouden elektronische patiëntendagboeken gedurende 12 weken.

In alle studies was bij met Olumiant behandelde patiënten sprake van een verbetering van de door de patiënt gemelde kwaliteit van leven gemeten met de Short Form (36) Health Survey (SF-36) Physical Component Score en vermoeidheid gemeten met de Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Score (FACIT-F).

Olumiant 4 mg vs. 2 mg

Verschillen in effectiviteit tussen de doses van 4 mg en 2 mg waren het grootst in de bDMARD-IR-populatie (RA-BEACON), waarin statistisch significante verbeteringen in de ACR-componenten van het aantal gezwollen gewrichten, het aantal pijnlijke gewrichten en ESR werden aangetoond voor Olumiant 4 mg in vergelijking met placebo in week 24, maar niet voor Olumiant 2 mg in vergelijking met placebo. Daarnaast trad in zowel RA-BEACON als RA-BUILD de werkzaamheid sneller in en was de omvang van het effect in de groepen met 4 mg over het algemeen groter dan met 2 mg.

In een langdurig verlengingsonderzoek werden patiënten uit de studies RA-BEAM, RA-BUILD en RA-BEACON bij wie aanhoudende lage ziekteactiviteit of remissie (CDAI \leq 10) na minstens 15 maanden behandeling met Olumiant 4 mg eenmaal daags werd bereikt, opnieuw 1:1 dubbelblind gerandomiseerd om door te gaan met 4 mg eenmaal daags of met een lagere dosis van 2 mg eenmaal daags. De meeste patiënten behielden een lage ziekteactiviteit of remissie op basis van hun CDAI-score:

- in week 12: 234/251 (93%) met voortzetting van 4 mg vs. 207/251 (82%) met verlaging naar 2 mg ($p \leq 0,001$);
- in week 24: 163/191 (85%) met voortzetting van 4 mg vs. 144/189 (76%) met verlaging naar 2 mg ($p \leq 0,05$);
- in week 48: 57/73 (78%) met voortzetting van 4 mg vs. 51/86 (59%) met verlaging naar 2 mg ($p \leq 0,05$).

Bij de meeste patiënten met verlies van hun lage ziekteactiviteit of remissiestatus na de dosisverlaging, werd ziektecontrole hersteld nadat de dosis weer verhoogd was naar 4 mg.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Olumiant in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met chronische idiopathische artritis (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening van baricitinib werd in het therapeutische doseringsbereik een dosisproportionele verhoging van de systemische blootstelling waargenomen. De farmacokinetiek van baricitinib is lineair in de tijd.

Absorptie

Na orale toediening wordt baricitinib snel geabsorbeerd met een mediane t_{max} van ongeveer 1 uur (bereik 0,5 - 3,0 u) en een absolute biologische beschikbaarheid van ongeveer 79% (CV = 3,94%). Inname van voedsel leidde tot een verlaging van de blootstelling met maximaal 14%, een verlaging van de C_{max} met maximaal 18% en een vertraging van de t_{max} met 0,5 uur. Toediening bij een maaltijd ging niet gepaard met een klinisch relevant effect op de blootstelling.

Distributie

Het gemiddelde verdelingsvolume na intraveneuze infusie was 76 liter, waaruit blijkt dat baricitinib naar de weefsels wordt gedistribueerd. Baricitinib wordt voor ongeveer 50% aan plasma-eiwitten gebonden.

Biotransformatie

De metabolisering van baricitinib wordt gemedieerd door CYP3A4, waarbij voor minder dan 10% van de dosis biotransformatie is vastgesteld. In het plasma waren geen metabolieten kwantificeerbaar. In een klinisch farmacologisch onderzoek werd baricitinib overwegend als onveranderde werkzame stof uitgescheiden in de urine (69%) en feces (15%) en er werden slechts 4 minder belangrijke oxidatieve metabolieten geïdentificeerd (3 in urine; 1 in feces) die ongeveer 5% en 1% van de dosis vertegenwoordigden. *In vitro* is baricitinib een substraat voor CYP3A4, OAT3, Pgp, BCRP en MATE2-K, en is mogelijk een klinisch relevante remmer van de transporter OCT1, (zie rubriek 4.5). Baricitinib is bij klinisch relevante concentraties geen remmer van de transporters OAT1, OAT2, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 en MATE2-K.

Eliminatie

Renale eliminatie door glomerulaire filtratie en actieve secretie via OAT3, Pgp, BCRP en MATE2-K is het belangrijkste mechanisme voor de klaring van baricitinib. In een klinisch farmacologisch onderzoek werd ongeveer 75% van de toegediende dosis met de urine uitgescheiden, terwijl ongeveer 20% van de dosis met de feces werd uitgescheiden. De gemiddelde schijnbare klaring (CL/F) en halfwaardetijd bij patiënten met reumatoïde artritis was respectievelijk 9,42 l/u (CV = 34,3%) en 12,5 u (CV = 27,4%). In vergelijking met gezonde proefpersonen zijn bij proefpersonen met reumatoïde artritis de C_{max} en AUC in de steady state respectievelijk 1,4 en 2,0 maal hoger.

Nierfunctiestoornissen

De nierfunctie bleek een aanzienlijke invloed te hebben op de blootstelling aan baricitinib. De gemiddelde verhoudingen van de AUC bij patiënten met lichte en matige nierfunctiestoornis tot patiënten met een normale nierfunctie zijn respectievelijk 1,41 (90%-BI: 1,15-1,74) en 2,22 (90%-BI: 1,81-2,73). De gemiddelde verhoudingen van de C_{max} bij patiënten met lichte en matige nierfunctiestoornis tot patiënten met een normale nierfunctie zijn respectievelijk 1,16 (90%-BI: 0,92-1,45) en 1,46 (90%-BI: 1,17-1,83). Zie rubriek 4.2 voor dosisaanbevelingen.

Leverfunctiestoornissen

Er was bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van baricitinib. Het gebruik van baricitinib is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Ouderen

Leeftijd ≥ 65 jaar of ≥ 75 jaar heeft geen invloed op de blootstelling aan baricitinib (C_{\max} en AUC).

Pediatrische patiënten

De veiligheid, effectiviteit en farmacokinetiek zijn nog niet vastgesteld bij een pediatrische populatie (zie rubriek 4.2).

Andere intrinsieke factoren

Lichaamsgewicht, geslacht, ras en etniciteit hadden geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van baricitinib. De gemiddelde effecten van intrinsieke factoren op PK-parameters (AUC en C_{\max}) vielen over het algemeen binnen de PK-variabiliteit van baricitinib tussen proefpersonen. Daarom is op basis van deze patiëntfactoren geen aanpassing van de dosis nodig.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Bij muizen, ratten en honden werd verlaging van het aantal lymfocyten, eosinofielen en basofielen en ook lymfoïde depletie in organen/weefsels van het immuunsysteem waargenomen. Opportunistische infecties in verband met demodicose (schurft) werden bij honden waargenomen bij blootstellingen die ongeveer 7 maal hoger waren dan die bij mensen. Bij muizen, ratten en honden werd bij blootstellingen die ongeveer 6 tot 36 maal hoger waren dan die bij mensen, verlaging van de parameters voor rode bloedcellen waargenomen. Bij sommige honden en ook bij controledieren werd met lage incidentie degeneratie van de sternale groeischijf waargenomen, maar met een dosiseffectverband voor wat betreft de ernst. Het is op dit moment niet bekend of dit klinisch relevant is.

In een onderzoek naar reproductietoxicologie bij ratten en konijnen bleek baricitinib de foetale groei /het foetale gewicht te verlagen en skeletmisvormingen te veroorzaken (bij blootstellingen die respectievelijk ongeveer 10 en 39 maal hoger waren dan die bij mensen). Er werden op basis van de AUC geen foetale effecten waargenomen bij blootstellingen die 2 maal hoger waren dan die bij mensen.

In een gecombineerd onderzoek naar fertiliteit bij mannetjes/wijfjesratten verminderde baricitinib de algehele paringsprestaties (verminderde fertiliteits- en bevruchtingsindices). Bij wijfjesratten was er een verlaagd aantal corpora lutea en innestelingsplaatsen, een verhoogd pre-implantatieverlies en/of ongunstige effecten op de intra-uteriene overleving van de embryo's. Omdat er geen effecten op de spermatogenese waren (histopathologisch beoordeeld) of semen/sperma-eindpunten bij mannetjesratten, waren de verminderde algehele paringsprestaties waarschijnlijk het gevolg van deze effecten bij de wijfjes.

Baricitinib werd gevonden in de melk van zogende ratten. In een pre- en postnatale ontwikkelingsstudie werd een lager gewicht van de pups en een verlaagde postnatale overleving waargenomen bij blootstellingen die respectievelijk 4 en 21 maal hoger waren dan die bij mensen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkernen

- microkristallijne cellulose
- croscarmellose natrium
- magnesiumstearaat
- mannitol

Filmomhulling

- ijzeroxide rood (E172)
- lecithine (soja) (E322)
- macrogol
- poly (vinylalcohol)
- talk
- titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polyvinylchloride/polyethyleen/polychloortrifluorethyleen - aluminium blisters in doosjes met 14, 28, 35, 56, 84 of 98 filmomhulde tabletten.

Polyvinylchloride/aluminium/georiënteerd polyamide - aluminium geperforeerde eenheidsblisters in doosjes van 28 x 1 of 84 x 1 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Olumiant 2 mg filmomhulde tabletten

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 filmomhulde tabletten

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 februari 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

22 november 2019

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.