

CDS11SET19



OLUMIANT®
baricitinibe

APRESENTAÇÕES

OLUMIANT é apresentado na forma de comprimidos revestidos com 2 ou 4 mg de baricitinibe, em embalagens contendo 30 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

baricitinibe.....2 ou 4 mg
Excipientes: manitol, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, lecitina de soja e óxido de ferro vermelho.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

OLUMIANT em monoterapia ou em combinação com metotrexato (MTX) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerância a um ou mais antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs não biológicos e biológicos).

RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e a segurança de OLUMIANT foram avaliadas em quatro estudos randomizados, duplo-cegos e multicêntricos em pacientes com artrite reumatoide ativa, diagnosticada de acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) e da Liga Europeia contra o Reumatismo 2010. Pacientes acima de 18 anos de idade foram elegíveis caso pelo menos 6 articulações sensíveis e 6 articulações edemaciadas estivessem presentes na visita basal.

O Estudo I (RA-BEGIN) foi um estudo de 52 semanas de OLUMIANT, em monoterapia e em associação com metotrexato em 588 pacientes com artrite reumatoide ativa moderada a grave, sem tratamento anterior com drogas convencionais ou biológicas antirreumáticas modificadoras da doença (DMARDs), e que haviam recebido ≤ 3 doses de metotrexato. Os pacientes receberam OLUMIANT 4 mg uma vez ao dia, OLUMIANT 4 mg uma vez ao dia mais metotrexato, ou metotrexato. A dose de metotrexato foi aumentada ao longo de um período de 8 semanas. A partir da semana 24, pacientes não responsivos foram resgatados para receber OLUMIANT 4 mg uma vez ao dia mais metotrexato. Os pacientes foram avaliados quanto à atividade da doença, função física, progressão radiográfica do dano articular e resultados relatados pelo paciente. O desfecho primário foi a proporção de pacientes que obteve uma resposta ACR20 na semana 24.

O Estudo II (RA-BEAM) foi um estudo clínico de 52 semanas em 1.307 pacientes com artrite reumatoide ativa moderada a grave que apresentaram resposta inadequada ao metotrexato. Os pacientes receberam OLUMIANT 4 mg uma vez ao dia, adalimumabe 40 mg via subcutânea a cada 2 semanas, ou placebo. Todos os pacientes receberam metotrexato de base. A partir da semana 16, pacientes não responsivos puderam ser resgatados para receber OLUMIANT 4 mg uma vez ao dia. Na semana 24, todos os pacientes tratados com placebo que não foram resgatados passaram a receber OLUMIANT 4 mg uma vez ao dia. Os pacientes foram avaliados quanto à atividade da doença, função física, progressão radiográfica do dano articular e resultados relatados pelo paciente. O desfecho primário foi a proporção de pacientes que obteve

uma resposta ACR20 na semana 12. O estudo também avaliou a eficácia de baricitinibe *versus* adalimumabe.

O Estudo III (RA-BUILD) foi um estudo clínico de 24 semanas em 684 pacientes com artrite reumatoide ativa moderada a grave que apresentaram resposta inadequada ou intolerância às DMARDs convencionais (cDMARDs). Os pacientes receberam OLUMIANT 2 mg ou 4 mg uma vez ao dia, ou placebo, em adição ao tratamento de base existente com cDMARDs. A partir da semana 16, pacientes não responsivos puderam ser resgatados para receber OLUMIANT 4 mg uma vez ao dia. Os pacientes foram avaliados quanto à atividade da doença, função física, progressão radiográfica do dano articular e resultados relatados pelo paciente. O desfecho primário foi a proporção de pacientes que obteve uma resposta ACR20 na semana 12.

O Estudo IV (RA-BEACON) foi um estudo clínico de 24 semanas em 527 pacientes com artrite reumatoide ativa moderada a grave que apresentaram resposta inadequada ou intolerância a ≥ 1 terapia com inibidor de TNF \pm outras DMARDs biológicas (TNFi-IR). Os pacientes receberam OLUMIANT 2 mg ou 4 mg uma vez ao dia, ou placebo, em adição ao tratamento de base com cDMARD. A partir da semana 16, pacientes não responsivos puderam ser resgatados para receber OLUMIANT 4 mg uma vez ao dia. Os pacientes foram avaliados quanto à atividade da doença, função física e resultados relatados pelo paciente. O desfecho primário foi a proporção de pacientes que obteve uma resposta ACR20 na semana 12.

O Estudo V (RA-BEYOND) é um estudo de extensão em longo prazo, atualmente em andamento, em pacientes com artrite reumatoide que concluíram os Estudos I-IV, ou que concluíram um estudo de fase 2. O objetivo principal é avaliar a segurança e a tolerabilidade de OLUMIANT. Outro objetivo é avaliar a eficácia da redução da dose de OLUMIANT de 4 mg para 2 mg em pacientes que obtiveram um nível sustentado de baixa atividade da doença com OLUMIANT 4 mg uma vez ao dia.

Resposta clínica

Os percentuais de pacientes tratados com OLUMIANT que obtiveram respostas ACR20, ACR50 e ACR70, remissão clínica conforme medido pelo Índice Simplificado de Atividade da Doença (SDAI) $\leq 3,3$ e Pontuação de Atividade da Doença (DAS28-hsCRP) $< 2,6$ nos Estudos I, II, III e IV são apresentados nas Tabelas 1 e 2.

Pacientes tratados com OLUMIANT apresentaram taxas mais elevadas de resposta ACR, remissão clínica e DAS28-hsCRP $< 2,6$ *versus* pacientes tratados com metotrexato na semana 24 (Estudo I) ou pacientes tratados com placebo na semana 12 (Estudos II-IV) (Tabelas 1 e 2).

No Estudo II, foram observadas taxas de resposta ACR20 significativamente mais elevadas (Figura 1) e melhoras em todas as pontuações dos componentes individuais de ACR em uma semana com OLUMIANT 4 mg *versus* placebo, em pacientes que administraram metotrexato de base, e estas foram mantidas por 24 semanas. Na semana 12, pacientes tratados com OLUMIANT 4 mg mais metotrexato de base apresentaram uma taxa de resposta ACR20 mais elevada do que pacientes tratados com adalimumabe 40 mg a cada duas semanas mais metotrexato (Tabela 1).

Tabela 1: Taxas de Resposta ACR

	Percentual de Pacientes											
	Sem DMARD			MTX-IR			cDMARD-IR			TNFi-IR		
	Estudo I (RA-BEGIN)			Estudo II (RA-BEAM)			Estudo III (RA-BUILD)			Estudo IV (RA-BEACON)		
	MTX	OLUMIANT 4 mg/dia (IC 95%) ^a	OLUMIANT 4 mg/dia + MTX (IC 95%) ^a	Placebo + MTX	OLUMIANT 4 mg/dia + MTX (IC 95%) ^a	Adalimumabe 40 mg a cada 2 semanas + MTX (IC 95%) ^a	Placebo + cDMARDs	OLUMIANT 2 mg/dia + cDMARDs (IC 95%) ^a	OLUMIANT 4 mg/dia + cDMARDs (IC 95%) ^a	Placebo + cDMARDs	OLUMIANT 2 mg/dia + cDMARDs (IC 95%) ^a	OLUMIANT 4 mg/dia + cDMARDs (IC 95%) ^a
N	210	159	215	488	487	330	228	229	227	176	174	177
ACR 20												
Semana 12 %	59	79 (10,8; 29,3) ^b	77 (9,4; 26,9) ^b	40	70 (23,5; 35,4) ^b	61 (1,7; 15,1) ^b	39	66 (17,6; 35,3) ^b	62 (13,2; 31,2) ^b	27	49 (11,7; 31,5) ^b	55 (18,2; 37,9) ^b

Semana 24 %	62	77 (5,5; 24,1) ^b	78 (7,7; 24,8) ^b	37	74 (31,5; 43,0) ^b	66 (1,1; 14,0) ^b	42	61 (10,0; 28,0) ^b	65 (14,2; 32,0) ^b	27	45 (7,7; 27,4) ^b	46 (9,2; 28,9) ^b
Semana 52 %	56	73 (7,6; 26,9) ^b	73 (7,9; 25,8) ^b	NA ^c	71	62 (3,1; 16,3) ^b	-	-	-	-	-	-
ACR 50												
Semana 12 %	33	55 (11,8; 31,9) ^b	60 (18,0; 36,3) ^b	17	45 (22,6; 33,7) ^b	35 (3,3; 16,9) ^b	13	34 (13,4; 28,4) ^b	33 (13,3; 28,3) ^b	8	20 (5,0; 19,3) ^b	28 (12,5; 28,0) ^b
Semana 24 %	43	60 (6,3; 26,6) ^b	63 (10,6; 29,2) ^b	19	51 (25,6; 36,9) ^b	45 (-1,9; 12,0)	21	41 (11,7; 28,3) ^b	44 (14,2; 30,9) ^b	13	23 (1,9; 17,9) ^b	29 (8,0; 24,7) ^b
Semana 52 %	38	57 (9,5; 29,7) ^b	62 (15,0; 33,5) ^b	NA ^c	56	47 (1,9; 15,8) ^b	-	-	-	-	-	-
ACR 70												
Semana 12 %	16	31 (6,4; 23,8) ^b	33 (9,8; 25,8) ^b	5	19 (10,2; 18,1) ^b	13 (1,2; 11,2) ^b	3	18 (9,4; 20,3) ^b	18 (9,5; 20,5) ^b	2	13 (5,0; 15,8) ^b	11 (3,9; 14,2) ^b
Semana 24 %	21	42 (11,2; 30,2) ^b	40 (9,5; 26,7) ^b	8	30 (17,1; 26,5) ^b	22 (1,9; 14,0) ^b	8	25 (10,8; 24,1) ^b	24 (9,8; 22,9) ^b	3	13 (4,1; 15,5) ^b	17 (7,4; 19,7) ^b
Semana 52 %	25	42 (7,2; 26,6) ^b	46 (11,9; 29,7) ^b	NA ^c	37	31 (-0,0; 13,1)	-	-	-	-	-	-

^a Intervalo de confiança de 95% para a diferença na taxa de resposta entre o tratamento com OLUMIANT e metotrexato, ou entre OLUMIANT mais metotrexato e metotrexato (Estudo I); entre o tratamento com OLUMIANT e placebo, ou entre o tratamento com OLUMIANT e adalimumabe (Estudo II); entre o tratamento com OLUMIANT e placebo (Estudo III, Estudo IV).

^b $p \leq 0,05$ para a comparação entre monoterapia com OLUMIANT ou OLUMIANT mais metotrexato e monoterapia com metotrexato (Estudo I); entre o tratamento com OLUMIANT e placebo ou adalimumabe (Estudo II); entre o tratamento com OLUMIANT e placebo (Estudo III, Estudo IV).

^c NA = não aplicável, tratamento com placebo somente pelas primeiras 24 semanas.

Tabela 2: Remissão Clínica (SDAI $\leq 3,3$) e DAS28-hsCRP $< 2,6$

	Percentual de Pacientes											
	Sem DMARD			MTX-IR			cDMARD-IR			TNFi-IR		
	Estudo I (RA-BEGIN)			Estudo II (RA-BEAM)			Estudo III (RA-BUILD)			Estudo IV (RA-BEACON)		
	MTX	OLUMIANT 4 mg/dia (IC 95%) ^a	OLUMIANT 4 mg/dia + MTX (IC 95%) ^a	Placebo + MTX	OLUMIANT 4 mg/dia + MTX (IC 95%) ^a	Adalimumabe 40 mg a cada 2 semanas + MTX (IC 95%) ^a	Placebo + cDMARDs	OLUMIANT 2 mg/dia + cDMARDs (IC 95%) ^a	OLUMIANT 4 mg/dia + cDMARDs (IC 95%) ^a	Placebo + cDMARDs	OLUMIANT 2 mg/dia + cDMARDs (IC 95%) ^a	OLUMIANT 4 mg/dia + cDMARDs (IC 95%) ^a
N	210	159	215	488	487	330	228	229	227	176	174	177
SDAI $\leq 3,3$^b												
Semana 12 %	6	14 (1,4; 13,9) ^c	20 (7,1; 19,6) ^c	2	8 (3,8; 9,3) ^c	7 (-2,6; 4,9)	1	9 (4,4; 12,2) ^c	9 (4,1; 11,8) ^c	2	2 (-2,3; 3,5)	5 (-0,4; 7,1)
Semana 24 %	10	22 (3,9; 19,2) ^c	23 (5,3; 19,3) ^c	3	16 (9,3; 16,5) ^c	14 (-2,6; 7,3)	4	17 (7,2; 18,1) ^c	15 (5,7; 16,3) ^c	2	5 (-1,5; 6,1)	9 (2,0; 11,5) ^c
Semana 52 %	13	25 (3,1; 19,3) ^c	30 (9,2; 24,6) ^c	NA ^d	23	18 (-0,8; 10,3)	-	-	-	-	-	-
DAS28-hsCRP $< 2,6$^c												
Semana 12 %	16	28 (3,4; 20,5) ^c	36 (12,0; 28,2) ^c	4	24 (15,9; 24,4) ^c	19 (-0,4; 11,0)	9	26 (10,2; 23,7) ^c	26 (10,0; 23,5) ^c	4	11 (1,5; 12,4) ^c	16 (6,2; 18,6) ^c
Semana 24 %	24	40 (6,9; 26,0) ^c	40 (7,9; 25,4) ^c	8	34 (21,9; 31,6) ^c	32 (-3,9; 9,2)	11	31 (12,9; 27,2) ^c	33 (15,2; 29,8) ^c	6	11 (-1,2; 10,5)	21 (8,2; 22,2) ^c

%												
Semana 52 %	24	44 (10,6; 29,8) ^c	49 (16,2; 33,8) ^c	NA ^d	40	39 (-6,3; 7,4)	-	-	-	-	-	-

^a Intervalo de confiança de 95% para a diferença na taxa de resposta entre o tratamento com OLUMIANT e metotrexato, ou entre OLUMIANT mais metotrexato e metotrexato (Estudo I); entre o tratamento com OLUMIANT e placebo, ou entre o tratamento com OLUMIANT e adalimumabe (Estudo II); entre o tratamento com OLUMIANT e placebo (Estudo III, Estudo IV).

^b Índice Simplificado de Atividade da Doença.

^c $p \leq 0,05$ para a comparação entre monoterapia com OLUMIANT ou OLUMIANT mais metotrexato e a monoterapia com metotrexato (Estudo I); entre o tratamento com OLUMIANT e placebo ou adalimumabe (Estudo II); entre o tratamento com OLUMIANT e placebo (Estudo III, Estudo IV).

^d NA = não aplicável, tratamento com placebo somente pelas primeiras 24 semanas.

^e Pontuação de Atividade da Doença 28-proteína C-reativa de sensibilidade elevada.

O efeito do tratamento com OLUMIANT nos componentes dos critérios de resposta ACR para o Estudo II e Estudo IV é apresentado na Tabela 3. Resultados semelhantes foram observados nos Estudos I e III.

Tabela 3: Componentes da Resposta ACR nas Semanas 12 e 24 nos Estudos II e IV^a

	MTX-IR			TNFi-IR		
	Estudo II (RA-BEAM)			Estudo IV (RA-BEACON)		
	Placebo + MTX	OLUMIANT 4 mg/dia + MTX	Adalimumabe 40 mg a cada 2 semanas + MTX	Placebo + cDMARDs	OLUMIANT 2 mg/dia + cDMARDs	OLUMIANT 4 mg/dia + cDMARDs
N	488	487	330	176	174	177
Número de Articulações Sensíveis (0-68)						
Visita Basal	23	23	23	28	31	28
Semana 12	15	10 (-6,7; -4,2) ^b	11 (-2,8; 0,0)	20	19 (-5,6; -0,2) ^b	14 (-8,0; -2,6) ^b
Semana 24	15	8 (-8,3; -5,7) ^b	9 (-2,5; 0,5)	19	19 (-4,5; 1,3)	14 (-7,5; -1,7) ^b
Número de Articulações Edemaciadas (0-66)						
Visita Basal	16	15	15	17	19	16
Semana 12	9	5 (-4,6; -3,0) ^b	6 (-1,7; 0,2)	12	10 (-3,9; -0,5) ^b	8 (-5,5; -2,1) ^b
Semana 24	9	5 (-5,1; -3,3) ^b	5 (-1,5; 0,5)	12	11 (-3,3; 0,6)	7 (-6,2; -2,4) ^b
Dor^c						
Visita Basal	60	62	61	65	62	66
Semana 12	43	29 (-17,2; -11,5) ^b	34 (-8,3; -2,0) ^b	55	46 (-13,2; -3,4) ^b	42 (-18,4; -8,6) ^b
Semana 24	43	27 (-19,0; -13,3) ^b	32 (-8,0; -1,6) ^b	54	43 (-15,4; -4,7) ^b	40 (-20,6; -10,0) ^b
Avaliação Global do Paciente^c						
Visita Basal	61	63	64	66	67	66
Semana 12	44	31 (-17,2; -11,8) ^b	35 (-7,7; -1,6) ^b	56	46 (-16,3; -6,6) ^b	43 (-18,9; -9,2) ^b
Semana 24	45	29 (-18,9; -13,3) ^b	33 (-7,1; -0,8) ^b	56	45 (-16,6; -6,3) ^b	40 (-21,1; -10,8) ^b
Avaliação Global do Médico^c						
Visita Basal	64	66	65	67	67	67
Semana 12	39	26 (-16,3; -11,3) ^b	31 (-8,4; -2,7) ^b	50	36 (-18,3; -8,6) ^b	32 (-22,8; -13,1) ^b
Semana 24	38	22 (-18,6; -13,2) ^b	27 (-8,3; -2,2) ^b	46	37 (-14,7; -3,9) ^b	32 (-19,5; -8,8) ^b
Índice de Incapacidade (HAQ-DI)^d						
Visita Basal	1,55	1,57	1,59	1,78	1,71	1,74
Semana 12	1,21	0,90 (-0,38; -0,26) ^b	1,02 (-0,17; -0,03) ^b	1,59	1,31 (-0,31; -0,10) ^b	1,31 (-0,34; -0,13) ^b
Semana 24	1,20	0,81 (-0,47; -0,33) ^b	0,95 (-0,20; -0,04) ^b	1,59	1,29 (-0,35; -0,12) ^b	1,27 (-0,39; -0,17) ^b
hsCRP (mg/L)						
Visita Basal	19,7	22,2	21,8	20,6	19,9	19,8
Semana 12	18,6	6,8 (-14,6; -10,5) ^b	9,1 (-4,8; -0,3) ^b	19,9	13,5 (-10,1; -2,5) ^b	9,8 (-13,8; -6,3) ^b
Semana 24	18,5	7,0 (-14,3; -10,1) ^b	10,2 (-5,8; -1,1) ^b	21,7	13,4 (-12,4; -4,1) ^b	10,3 (-15,5; -7,1) ^b

^a Os dados apresentados são médias nas semanas 12 e 24 e intervalo de confiança de 95% para a diferença entre o tratamento com OLUMIANT e placebo, ou entre o tratamento com OLUMIANT e adalimumabe.

^b $p \leq 0,05$ para a comparação entre o tratamento com OLUMIANT e placebo ou adalimumabe (Estudo II); comparação entre o tratamento com OLUMIANT e placebo (Estudo IV).

^c Escala analógica visual: 0 = melhor, 100 = pior.

^d Questionário de Avaliação da Saúde – Índice de Incapacidade: 0 = melhor, 3 = pior; 20 questões; 8 categorias: vestir-se e arrumar-se, levantar-se, comer, caminhar, higiene, alcance, aperto e atividades.

Os percentuais de pacientes que obtiveram resposta ACR20 e remissão clínica ($SDAI \leq 3,3$) por visita no Estudo II são apresentados nas Figuras 1 e 2, respectivamente. Em comparação com o placebo, melhoras estatisticamente significativas foram observadas começando na semana 1 para ACR20 e na semana 4 para as taxas de remissão clínica. Estas taxas foram mantidas na semana 52 em pacientes tratados com OLUMIANT. Foram observadas curvas de resposta semelhantes em pacientes tratados com OLUMIANT nos Estudos I, III e IV.

Figura 1: Percentual de Pacientes com ACR20

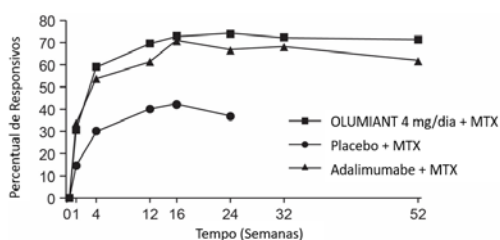
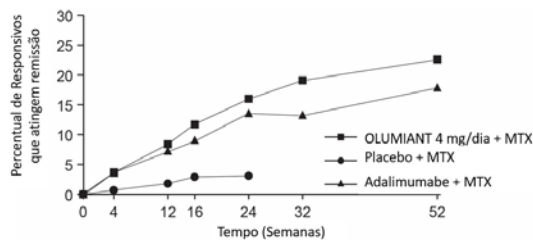


Figura 2: Percentual de Pacientes com Remissão Clínica ($SDAI \leq 3,3$)



Resultados relatados pelos pacientes

Registros eletrônicos diários de pacientes foram usados para avaliar a duração e a gravidade da rigidez articular matinal durante as primeiras 12 semanas dos Estudos II e III. No Estudo II, os pacientes tratados com OLUMIANT apresentaram duração mediana da rigidez articular matinal de 27 minutos em comparação com 60 minutos nos pacientes tratados com placebo e 37 minutos nos pacientes tratados com adalimumabe na semana 12. No Estudo II, os pacientes tratados com OLUMIANT apresentaram gravidade média da rigidez articular matinal de 3,0 em comparação com 4,1 para os pacientes tratados com placebo e 3,4 para pacientes tratados com adalimumabe na semana 12, utilizando uma escala de classificação numérica de 0-10, com 0 indicando ausência de rigidez articular.

No Estudo III, os pacientes tratados com OLUMIANT 4 mg e 2 mg apresentaram duração média da rigidez articular matinal de 34 minutos e 41 minutos, respectivamente, em comparação com 60 minutos nos pacientes tratados com placebo na semana 12. No Estudo III, a gravidade média da rigidez articular matinal em pacientes tratados com OLUMIANT 4 mg e 2 mg foi de 3,3 e 3,4, respectivamente, em comparação com 4,2 para os pacientes tratados com placebo na semana 12, utilizando uma escala de classificação numérica de 0-10, com 0 indicando ausência de rigidez articular.

Registros eletrônicos diários de pacientes também foram usados para avaliar a pontuação do pior cansaço durante as primeiras 12 semanas nos Estudos II e III. No Estudo II, os pacientes tratados com OLUMIANT apresentaram cansaço pior médio de 3,5 em comparação com 4,5 para os pacientes tratados com placebo e 4,0 para os pacientes tratados com adalimumabe na semana 12, utilizando uma escala de classificação numérica de 0-10, com 0 indicando ausência de cansaço. No Estudo III, os pacientes tratados com OLUMIANT 4 mg e 2 mg apresentaram cansaço pior médio de 4,0 e 4,0, respectivamente, em comparação com 4,5 para os pacientes tratados com placebo na semana 12, utilizando uma escala de classificação numérica de 0-10, com 0 indicando ausência de cansaço.

O *status* global de saúde foi avaliado pela pesquisa de saúde do Formulário Resumido (SF-36). Nos Estudos I-IV, os pacientes que receberam OLUMIANT 4 mg demonstraram melhora maior

desde a visita basal em comparação com metotrexato ou placebo na pontuação do componente físico do SF-36 na semana 12.

Resposta radiográfica

Três estudos foram conduzidos para avaliar o efeito de OLUMIANT no dano articular estrutural. A progressão do dano articular estrutural foi avaliada radiograficamente e expressa como alteração desde a visita basal na Pontuação Total de Sharp modificada (mTSS) de van der Heijde e seus componentes, pontuação da erosão e pontuação do estreitamento do espaço articular, nas semanas 24 (Estudos I, II e III) e 52 (Estudos I e II). A proporção de pacientes sem progressão radiográfica (alteração de mTSS ≤ 0) também foi avaliada.

No Estudo I, OLUMIANT 4 mg mais metotrexato inibiram a progressão do dano articular estrutural (mTSS) em comparação com metotrexato nas semanas 24 e 52 (Tabela 4). As análises das pontuações da erosão e do estreitamento do espaço articular foram compatíveis com os resultados de mTSS. No grupo metotrexato, 68% dos pacientes não apresentaram progressão radiográfica na semana 24 em comparação com 76% dos pacientes tratados com OLUMIANT 4 mg e 81% dos pacientes tratados com OLUMIANT 4 mg mais metotrexato.

No Estudo II, OLUMIANT 4 mg mais metotrexato de base inibiram a progressão do dano articular estrutural em mTSS em comparação com placebo mais metotrexato de base na semana 24 (Tabela 4). As análises das pontuações da erosão e do estreitamento do espaço articular foram compatíveis com os resultados de mTSS. No grupo placebo mais metotrexato, 70% dos pacientes não apresentaram progressão radiográfica na semana 24, em comparação com 81% dos pacientes tratados com OLUMIANT 4 mg mais metotrexato e 83% dos pacientes tratados com adalimumabe mais metotrexato.

No Estudo III, OLUMIANT 2 mg e 4 mg mais cDMARDs de base inibiram a progressão do dano articular estrutural em mTSS em comparação com placebo mais cDMARDs na semana 24. As alterações médias ajustadas, desde a visita basal na Pontuação Total de Sharp (IC de 95% para as diferenças médias para OLUMIANT menos placebo), foram 0,70; 0,33 [-0,74; -0,01] e 0,15 [-0,92; -0,19] para placebo, OLUMIANT 2 mg e OLUMIANT 4 mg respectivamente, na semana 24. No grupo placebo, 74% dos pacientes não apresentaram progressão radiográfica na semana 24 em comparação com 72% dos pacientes tratados com OLUMIANT 2 mg e 80% dos pacientes tratados com OLUMIANT 4 mg.

Tabela 4: Alteração nas Pontuações Radiográficas desde a Visita Basal até as Semanas 24 e 52 nos Estudos I e II^a

	Sem DMARD			Resposta Inadequada ao Metotrexato		
	Estudo I			Estudo II		
	Metotrexato	OLUMIANT 4 mg/dia ^b	OLUMIANT 4 mg/dia + Metotrexato ^b	Placebo + Metotrexato	OLUMIANT 4 mg/dia ^b + Metotrexato	Adalimumabe 40 mg a cada 2 semanas + Metotrexato ^c
N	210	159	215	488	487	330
Pontuação Total de Sharp, Alteração Média Ajustada desde a Visita Basal						
Semana 24	0,61	0,39	0,29	0,90	0,41	0,33
Diferença Média Ajustada (IC 95%) ^b		-0,22 (-0,52; 0,08)	-0,32 (-0,60; -0,04) ^d		-0,49 (-0,73; -0,25) ^d	0,07 (-0,19; 0,34)
Semana 52	1,02	0,80	0,40	1,80	0,71	0,60
Diferença Média Ajustada (IC 95%) ^b		-0,23 (-0,67; 0,22)	-0,62 (-1,04; -0,20) ^d		-1,10 (-1,55; -0,64) ^d	0,10 (-0,40; 0,61)
Pontuação da Erosão, Alteração Média desde a Visita Basal						
Semana 24	0,47	0,33	0,26	0,61	0,29	0,24
Diferença Média Ajustada (IC 95%) ^b		-0,14 (-0,36; 0,07)	-0,22 (-0,42; -0,02) ^d		-0,32 (-0,48; -0,15) ^d	0,06 (-0,13; 0,24)
Semana 52	0,81	0,55	0,34	1,23	0,51	0,42
Diferença Média Ajustada (IC 95%) ^b		-0,26 (-0,58; 0,06)	-0,47 (-0,77; -0,18) ^d		-0,73 (-1,05; -0,41) ^d	0,09 (-0,27; 0,44)
Pontuação do Estreitamento do Espaço Articular, Alteração Média desde a Visita Basal						
Semana 24	0,14	0,06	0,03	0,29	0,12	0,10
Diferença Média Ajustada (IC 95%) ^b		-0,08 (-0,22; 0,07)	-0,10 (-0,23; 0,03)		-0,17 (-0,29; -0,06) ^d	0,01 (-0,11; 0,14)

Semana 52	0,21	0,25	0,06	0,58	0,21	0,19
Diferença Média Ajustada (IC 95%) ^b		0,04 (-0,18; 0,25)	-0,15 (-0,35; 0,05)		-0,37 (-0,58; -0,16) ^d	-0,02 (-0,22; 0,25)

^a Abreviações: IC = intervalo de confiança.

^b Diferença entre as médias ajustadas (OLUMIANT mais metotrexato ou monoterapia com OLUMIANT menos monoterapia com metotrexato).

^c Diferença entre as médias ajustadas (OLUMIANT menos adalimumabe).

^d $p \leq 0,05$ para comparação entre monoterapia com OLUMIANT ou OLUMIANT mais metotrexato, e monoterapia com metotrexato (Estudo I); comparação entre o tratamento com OLUMIANT e placebo (Estudo II).

Resposta da função física

A melhora na função física foi medida pelo Questionário de Avaliação da Saúde – Índice de Incapacidade (HAQ-DI).

No Estudo I, OLUMIANT demonstrou uma melhora maior desde a visita basal na função física em comparação com metotrexato na semana 24. No Estudo II, OLUMIANT 4 mg mais metotrexato de base demonstraram melhora maior em comparação com placebo mais metotrexato e, adalimumabe mais metotrexato, na alteração desde a visita basal em HAQ-DI na semana 12. Dos pacientes no grupo de tratamento OLUMIANT 4 mg mais metotrexato, 67% apresentaram uma melhora clinicamente relevante em HAQ-DI ($\geq 0,3$) na semana 24 em comparação com 37% nos grupos de tratamento placebo mais metotrexato e 60% adalimumabe mais metotrexato. Resultados semelhantes foram observados nos Estudos III e IV comparando OLUMIANT com placebo. Melhoras na função física nos Estudos I-IV foram observadas na semana 1 e mantidas até a semana 52 em pacientes tratados com OLUMIANT 4 mg nos Estudos I e II.

Administração com redução de 4 mg para 2 mg

No estudo de extensão em longo prazo, os pacientes dos Estudos II-IV que apresentaram baixa atividade da doença sustentada (CDAI ≤ 10) após pelo menos 15 meses de tratamento com OLUMIANT 4 mg (N=293) foram randomizados novamente na proporção 1:1 de maneira duplo-cega para continuar com 4 mg ou reduzir a dose para 2 mg. Na avaliação de marco pré-especificada em 12 semanas, 93% dos pacientes que continuaram com 4 mg (N=147) e 84% dos pacientes que reduziram para 2 mg (N=146) mantiveram baixa atividade da doença [IC de 95% para a diferença: (1; 16)].

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição: OLUMIANT (baricitinibe) é um inibidor da janus quinase (JAK) com o nome químico de {1-(etilsulfonil)-3-[4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-il)-1H-pirazol-1-il]azetidina-3-il}acetonitrila. Baricitinibe possui a fórmula empírica $C_{16}H_{17}N_7O_2S$ e peso molecular 371,42.

Mecanismo de ação: janus quinases (JAKs) são enzimas que transmitem sinais intracelulares desencadeados pela interação entre citocinas e fatores de crescimento com receptores de superfície celular que estão envolvidos na hematopoese, na inflamação e na função imunológica. Dentro da via de sinalização intracelular, as enzimas JAKs fosforilam e ativam os transdutores de sinal e ativadores da transcrição (STATs), que ativam a expressão do gene dentro da célula. Baricitinibe modula estes caminhos de sinalização através da inibição parcial da atividade enzimática da JAK1 e JAK2, reduzindo assim a fosforilação e ativação de STATs. Baricitinibe é um inibidor seletivo e reversível da JAK1 e JAK2. Em ensaios de enzimas isoladas, baricitinibe inibiu a atividade de JAK1, JAK2, TYK2 e JAK3 com valores de IC50 de 5,9, 5,7, 53 e > 400 nM, respectivamente.

Propriedades farmacodinâmicas

Inibição de baricitinibe da IL-6 induzida por fosforilação de STAT3

A administração de baricitinibe resultou numa inibição dose-dependente da IL-6 induzida por fosforilação de STAT3, no sangue total de indivíduos saudáveis, com inibição máxima observada 2 horas após a dosagem, que retornou à linha de base perto de 24 horas. Níveis

semelhantes de inibição foram observados utilizando tanto IL-6 (interleucina 6) ou TPO (trombopoetina) como o estímulo.

Imunoglobulinas

Os valores médios de IgG, IgM e IgA no soro diminuíram doze semanas após o início do tratamento com baricitinibe, e mantiveram-se estáveis por pelo menos 52 semanas. Para a maioria dos pacientes, as mudanças nas imunoglobulinas ocorreram dentro do intervalo de referência normal.

Linfócitos

A média da contagem absoluta de linfócitos aumentou uma semana após o início do tratamento com baricitinibe, retornou à linha de base na semana 24 e, em seguida, manteve-se estável por pelo menos 104 semanas. Para a maioria dos pacientes, a mudança na contagem de linfócitos ocorreu dentro do intervalo normal de referência.

Proteína C-reativa

Em pacientes com artrite reumatoide, diminuições da proteína C-reativa (PCR) no soro foram observadas tão cedo quanto uma semana após o início do tratamento com baricitinibe e foram mantidas ao longo da dosagem.

Creatinina

O baricitinibe induziu o aumento médio nos níveis séricos de creatinina de 3,8 $\mu\text{mol/L}$ após duas semanas de tratamento, em comparação com o placebo. Posteriormente, os valores mantiveram-se estáveis por um período de até 104 semanas de tratamento. Isto pode ser devido à inibição da secreção de creatinina por baricitinibe nos túbulos renais. Consequentemente, as estimativas da taxa de filtração glomerular com base na creatinina sérica podem ser ligeiramente reduzidas, sem que haja uma perda real da função renal ou ocorrência de eventos adversos renais.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral, baricitinibe é rapidamente absorvido com um $t_{\text{máx}}$ mediano de cerca de 1 hora e uma biodisponibilidade absoluta de cerca de 80%. A administração com as refeições não foi associada a um efeito clinicamente relevante na exposição.

Distribuição

O volume médio de distribuição após a administração da infusão intravenosa foi de 76 L, indicando a distribuição de baricitinibe nos tecidos. Baricitinibe é ligado aproximadamente 50% às proteínas plasmáticas. Baricitinibe é um substrato dos transportadores Pgp, BCRP, OAT3 e MATE2-K, que desempenham papéis na distribuição de drogas.

Metabolismo

O metabolismo de baricitinibe é mediado por CYP3A4, com aproximadamente 6% da dose identificada como biotransformação de primeira passagem. Metabólitos não foram quantificáveis no plasma. Em um estudo de farmacologia clínica, baricitinibe foi excretado predominantemente inalterado na urina (69%) e nas fezes (15%), e apenas quatro metabólitos oxidativos secundários (3 na urina, 1 nas fezes) foram identificados.

Eliminação

A eliminação renal é o principal mecanismo para o *clearance* de baricitinibe através de filtração glomerular e secreção ativa via OAT3, Pgp, BCRP e MATE2-K. Em um estudo de farmacologia clínica, aproximadamente 75% da dose administrada foi eliminada na urina, enquanto cerca de 20% da dose foi eliminada nas fezes. A meia-vida é de aproximadamente 13 horas em pacientes com artrite reumatoide.

Farmacocinética em populações especiais

Idosos

A idade de 65 ou 75 anos não tem efeito sobre a exposição de baricitinibe ($C_{\text{máx}}$ e AUC).

Insuficiência renal

Foi determinado que a função renal afeta significativamente a exposição de baricitinibe. A dose de baricitinibe recomendada em pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG) estimada entre 30 e 60 mL/min/1,73 m² é de 2 mg, uma vez por dia. Baricitinibe não é recomendado para uso em pacientes com TFG estimada < 30 mL/min/1,73 m².

Insuficiência hepática

Não é necessário o ajuste da dose em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada. O uso de baricitinibe não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave e, portanto, não é recomendado.

CONTRAINDICAÇÕES

OLUMIANT é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao produto ou a qualquer um de seus componentes da fórmula e em mulheres grávidas.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Infecções: o tratamento com OLUMIANT é associado com um aumento da taxa de infecções, como infecções do trato respiratório superior. OLUMIANT deve ser usado com cautela em pacientes com infecção ativa, recorrente ou crônica clinicamente importante. Se uma infecção se desenvolver, monitorar cuidadosamente e interromper o tratamento com OLUMIANT, caso o paciente não responda ao tratamento padrão; não retomar o uso de OLUMIANT até que a infecção se resolva. Os pacientes devem ser examinados para detectar tuberculose (TB) antes de iniciar o tratamento com OLUMIANT. OLUMIANT não deve ser administrado a pacientes com TB ativa. Considerar terapia anti-TB antes do início de baricitinibe em pacientes com TB latente não tratada anteriormente.

Neutropenia: a contagem absoluta de neutrófilos (CAN) < 1.000 células/mm³ foi incomumente reportada nos estudos clínicos (menos de 1% dos pacientes). Evitar o início ou interromper o tratamento com OLUMIANT em pacientes com CAN < 1.000 células/mm³.

Linfopenia: a contagem absoluta de linfócitos (CAL) < 500 células/mm³ foi incomumente reportada nos estudos clínicos (menos de 1% dos pacientes). Evitar o início ou interromper o tratamento com OLUMIANT em pacientes com CAL < 500 células/mm³.

O risco de linfocitose aumentou em pacientes idosos com artrite reumatoide. Foram relatados casos raros de distúrbios linfoproliferativos.

Reativação viral: as reativações virais, incluindo os casos de reativação do vírus do herpes (por exemplo, herpes zoster e herpes simplex), foram reportadas nos estudos clínicos com OLUMIANT. Caso o paciente desenvolva herpes zoster, o tratamento com OLUMIANT deve ser interrompido até que o episódio se resolva.

Antes de iniciar o tratamento com OLUMIANT, os pacientes devem ser examinados para detectar hepatite viral, de acordo com os guias clínicos. Os pacientes com evidência de infecção ativa por hepatite B ou C foram excluídos dos estudos clínicos. Os pacientes que estavam positivos para o anticorpo da hepatite C, mas negativos para o vírus tipo RNA da hepatite C, foram autorizados a se inscrever. Pacientes com anticorpos de superfície da hepatite B e anticorpos do núcleo da hepatite B, sem antígeno de superfície da hepatite B, foram autorizados a se inscrever; esses pacientes devem ser monitorados quanto a expressão do DNA do vírus da hepatite B (HBV). Caso o DNA do HBV seja detectado, consulte um hepatologista.

Imunizações: não há dados disponíveis sobre a resposta à vacinação com vacinas vivas em pacientes recebendo OLUMIANT. O uso de OLUMIANT com vacinas vivas atenuadas não é recomendado. Atualizar as imunizações de acordo com as diretrizes de imunização atuais antes de iniciar a terapia com OLUMIANT.

Hemoglobina: as diminuições dos níveis de hemoglobina para < 8 g/dL foram incomumente reportadas com o tratamento de OLUMIANT (menos de 1% dos pacientes). Evitar o uso de OLUMIANT em pacientes com hemoglobina < 8 g/dL.

Lipídeos: aumentos nos parâmetros de lipídeos, incluindo colesterol total, LDL, HDL e triglicérides, foram reportados em pacientes tratados com OLUMIANT. Avaliar os parâmetros lipídicos aproximadamente 12 semanas após o início da terapia com OLUMIANT. Gerenciar os pacientes de acordo com os guias clínicos aplicáveis para o tratamento de hiperlipidemia. As elevações no colesterol LDL diminuíram para os níveis de pré-tratamento em resposta a terapia com estatinas. O efeito das elevações dos parâmetros lipídicos na morbidade e na mortalidade cardiovascular não foi determinado.

Aminotransferases: o aumento para ≥ 5 e ≥ 10 x LSN (limite superior de normalidade) foram incomumente observados para ambos ALT e AST em pacientes tratados com OLUMIANT nos estudos clínicos (menos de 1% dos pacientes). Em pacientes sem tratamento prévio, o uso

combinado com metotrexato resultou no aumento da frequência da elevação das transaminases hepáticas quando comparado com a monoterapia com OLUMIANT. Se o aumento na ALT ou AST for observado, e houver suspeita de lesão hepática induzida pelo medicamento, OLUMIANT deve ser interrompido até que o diagnóstico seja excluído.

Tromboembolismo venoso: foram reportados eventos de trombose venosa profunda (TVP) e embolia pulmonar (EP) em pacientes que receberam OLUMIANT. OLUMIANT deve ser usado com cautela em pacientes com fatores de risco para TVP/EP, tais como idosos, obesidade, histórico de TVP/EP prévias ou pacientes que serão operados e ficarão imobilizados. Se as características clínicas da TVP/EP ocorrerem, o tratamento com OLUMIANT deve ser interrompido, o paciente deve ser avaliado prontamente e um tratamento adequado para o quadro deve ser estabelecido.

Perfurações gastrointestinais: eventos de perfuração gastrointestinal foram reportados em estudos clínicos com OLUMIANT, embora o papel da inibição da JAK nestes eventos não seja conhecido. OLUMIANT deve ser usado com cautela em pacientes que possam ter o risco aumentado para perfuração gastrointestinal (por exemplo, pacientes com histórico de diverticulite). Pacientes com sintomas abdominais de início recente devem ser avaliados prontamente para identificação precoce da perfuração gastrointestinal.

Carcinogênese, mutagênese e danos à fertilidade: baricitinibe não produziu alterações neoplásicas em estudos de carcinogenicidade em ratos de dois anos e ratos transgênicos de seis meses. Baricitinibe não foi genotóxico nos ensaios de mutagenicidade bacteriana (Ensaio Ames), em ensaios de aberração cromossomal *in vitro* utilizando linfócitos humanos cultivados, ou em ensaios de micronúcleos *in vivo* em ratos.

O risco de malignidade, incluindo linfoma, é maior em pacientes com artrite reumatoide. Os medicamentos imunomoduladores podem aumentar o risco de malignidade, incluindo linfoma. Os dados clínicos disponíveis são insuficientes para avaliar a incidência potencial de malignidade após a exposição ao baricitinibe. As avaliações de segurança a longo prazo estão em andamento.

Gravidez (categoria C): com base no mecanismo de ação e nos achados em animais, OLUMIANT pode causar dano fetal. Alertar mulheres com potencial reprodutivo que elas devem evitar engravidar enquanto estiverem recebendo OLUMIANT. Se a paciente engravidar durante o tratamento com OLUMIANT, informar a paciente sobre o risco potencial de dano fetal.

Os efeitos no desenvolvimento fetal humano não são conhecidos. A via da JAK/STAT demonstrou estar envolvida na adesão celular e na polaridade celular, que podem afetar o desenvolvimento embrionário precoce. Com base no mecanismo de ação e nos achados toxicológicos maternos e embrio-fetais, incluindo anomalias no esqueleto em animais tratados em excesso em relação à exposição humana máxima, OLUMIANT não deve ser utilizado durante a gravidez.

Fertilidade: mulheres em idade fértil devem tomar as precauções apropriadas para evitar engravidar durante o tratamento com OLUMIANT e por, no mínimo, uma semana depois do final do tratamento.

Em um estudo combinado de fertilidade de ratos machos/fêmeas, baricitinibe diminuiu o desempenho reprodutivo da classificação geral (diminuiu os índices de fertilidade e concepção). Em ratas fêmeas, diminuiu o número de corpos lúteos e locais de implantação, aumentou a perda pré-implantação e/ou eventos adversos na sobrevivência intrauterina dos embriões. Uma vez que não houveram efeitos na espermatogênese (como avaliado por histopatologia) ou pontos finais do sêmen/esperma dos ratos machos, a diminuição do desempenho reprodutivo da classificação global foi provavelmente resultante desses efeitos femininos.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação: é desconhecido se baricitinibe está presente no leite humano. Baricitinibe foi detectado no leite de ratas lactantes. A relação entre a diminuição no peso dos filhotes em ratas no estudo pré e pós-natal e a exposição ao OLUMIANT durante lactação é incerta, uma vez que os animais também foram expostos a OLUMIANT durante a gestação.

A amamentação não é recomendada durante o tratamento com OLUMIANT.

Uso pediátrico: a segurança e a eficácia de OLUMIANT em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Uso geriátrico: dos 3.100 pacientes tratados nos Estudos I a IV, um total de 537 pacientes com artrite reumatoide tinha 65 anos de idade ou mais, incluindo 71 pacientes com 75 anos ou mais. Não foram observadas diferenças globais de segurança ou eficácia entre estes indivíduos e indivíduos mais jovens, e outra experiência clínica relatada não identificou diferenças nas respostas entre idosos e pacientes mais jovens, porém a maior sensibilidade de alguns indivíduos mais velhos não pode ser descartada (ver **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética em populações especiais**). Sabe-se que baricitinibe é substancialmente excretado pelos rins, e o risco de reações adversas a esta droga pode ser maior em pacientes com função renal comprometida. Uma vez que pacientes idosos são mais propensos a apresentar redução da função renal, deve ter-se cuidado na seleção da dose e o monitoramento da função renal pode ser útil (ver **POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Pacientes com insuficiência hepática: não é necessário ajuste de dose em pacientes com comprometimento hepático leve ou moderado. O uso de OLUMIANT não foi estudado em pacientes com comprometimento hepático grave e, portanto, não é recomendado (ver **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética em populações especiais**).

Pacientes com insuficiência renal: foi determinado que a função renal afeta significativamente a exposição ao baricitinibe. A dose recomendada de OLUMIANT em pacientes com TFG estimada entre 30 e 60 mL/min/1,73 m² é 2 mg uma vez ao dia. OLUMIANT não é recomendado para utilização em pacientes com TFG estimada de < 30 mL/min/1,73 m² (ver **POSOLOGIA E MODO DE USAR** e **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética em populações especiais**).

Medicamentos imunossupressores: não é recomendada a combinação com DMARDs biológicos ou outros inibidores da JAK, uma vez que não se pode excluir o risco de efeito aditivo de imunossupressão. Dados sobre o uso de baricitinibe com medicamentos imunossupressores potentes (por exemplo, azatioprina, tacrolimus e ciclosporina) são limitados e deve-se ter cuidado ao usar essas combinações.

Efeito sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas: OLUMIANT não tem qualquer influência ou tem uma influência negligenciável sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Potencial de baricitinibe em afetar outras drogas

Enzimas do citocromo P450: baricitinibe, *in vitro*, não inibiu nem induziu significativamente a atividade das enzimas do citocromo P450 (CYPs 3A, 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 e 2D6). Em estudos de farmacologia clínica, a coadministração de baricitinibe com os substratos da CYP3A como a sinvastatina, etinilestradiol ou levonorgestrol, não resultou em alterações clinicamente significativas na farmacocinética para estas drogas.

Transportadores: baricitinibe, *in vitro*, não inibiu as glicoproteínas-P (Pgp) transportadoras ou polipeptídios de transporte aniônico orgânico (OATP) 1B1. Baricitinibe, *in vitro*, não inibiu o transportador aniônico orgânico (OAT) 1, OAT2, OAT3, transportador catiônico orgânico (OCT) 1, OCT 2, OATP1B3, proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP) e proteína de extrusão tóxica e multidroga (MATE) 1 e MATE2-K, mas alterações clinicamente significativas para as drogas que são substratos para estes transportadores são improváveis. Em estudos de farmacologia clínica não houve efeitos clinicamente significativos quando baricitinibe foi coadministrado com digoxina (substrato Pgp) ou metotrexato (substrato de vários transportadores).

Potencial de outras drogas em afetar baricitinibe

Enzimas do citocromo P450: baricitinibe, *in vitro*, é um substrato da CYP3A4. Em estudos de farmacologia clínica, a coadministração de baricitinibe com cetoconazol (inibidor do CYP3A) não resultou em efeitos clinicamente significativos. A coadministração de baricitinibe com fluconazol (inibidor do CYP3A/CYP2C19/CYP2C9) ou rifampicina (indutor do CYP3A) não resultou em efeitos clinicamente significativos na farmacocinética de baricitinibe.

Transportadores: baricitinibe, *in vitro*, é um substrato para o OAT3, Pgp, BCRP e MATE2-K. Em estudos de farmacologia clínica, uma dose de probenecida (inibidor do OAT3 com alto potencial de inibição) resultou em um aumento de duas vezes, aproximadamente, na $AUC_{(0-\infty)}$ sem efeito na $C_{\text{máx}}$ ou $T_{\text{máx}}$ de baricitinibe. Simulações com diclofenaco e ibuprofeno (inibidores do OAT3 com baixo potencial de inibição) presumiram efeitos mínimos na exposição ao baricitinibe. A coadministração de baricitinibe com ciclosporina (inibidor do Pgp/BCRP) ou metotrexato (substrato de diversos transportadores) não resultou em efeitos clinicamente significativos na exposição ao baricitinibe.

Nenhum estudo foi conduzido para investigar possível interação entre OLUMIANT e plantas medicinais, álcool, nicotina e realização de exames laboratoriais e não laboratoriais.

Medicamentos imunossupressores: a associação com DMARDs biológicos ou outros inibidores da JAK não foi estudada. A utilização de OLUMIANT com medicamentos imunossupressores potentes, como azatioprina, tacrolimus ou ciclosporina foi limitada nos estudos clínicos de baricitinibe, não sendo possível excluir o risco de um efeito aditivo de imunossupressão.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

OLUMIANT deve ser armazenado à temperatura ambiente (15 a 30°C) e em sua embalagem original. O prazo de validade do produto nestas condições de armazenagem é de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico: os comprimidos revestidos e de liberação imediata possuem uma área rebaixada em cada face da superfície do comprimido. O comprimido de 2 mg é rosa claro, oblongo, gravado com a inscrição em baixo relevo “Lilly” de um lado e “2” do outro lado. O comprimido de 4 mg é rosa médio, redondo, gravado com a inscrição em baixo relevo “Lilly” de um lado e “4” do outro lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar: OLUMIANT é administrado por via oral, com ou sem alimento, e seu uso deve ser contínuo, interrompido somente sob orientação médica.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Posologia: a dose recomendada de OLUMIANT é de 4 mg uma vez ao dia. Para alguns pacientes, a dose de 2 mg uma vez ao dia pode ser aceitável, como aqueles de 75 anos de idade ou mais e pacientes com histórico de infecções crônicas ou recorrentes. Uma dose de 2 mg uma vez ao dia também pode ser considerada para pacientes que obtiveram controle prolongado da atividade da doença com a dose de 4 mg, uma vez ao dia, e são elegíveis para redução da dose.

OLUMIANT pode ser usado como monoterapia ou em combinação com metotrexato.

A combinação com medicamentos DMARDs biológicos ou com outro inibidor da JAK não foi estudada e não é recomendada.

Modificações na dose em pacientes com insuficiência renal: a dose recomendada de OLUMIANT em pacientes com taxa de filtração glomerular (TFG) estimada entre 30 e 60 mL/min/1,73 m² é de 2 mg uma vez ao dia. OLUMIANT não é recomendado para uso em pacientes com TFG estimada < 30 mL/min/1,73 m².

Modificações na dose em pacientes com insuficiência hepática: não é necessário ajuste da dose de OLUMIANT em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. OLUMIANT não é recomendado para uso em pacientes com insuficiência hepática grave.

Modificações na dose devido a interações medicamentosas: a dose recomendada de OLUMIANT para pacientes que tomam inibidores de transportador de ânion orgânico 3 (OAT3) com forte potencial de inibição, assim como a probenecida, é de 2 mg uma vez ao dia.

Uso geriátrico: a experiência clínica em pacientes com idade ≥ 75 anos é muito limitada. A dose inicial recomendada nesses pacientes é de 2 mg.

Uso pediátrico: a segurança e eficácia de OLUMIANT em crianças e adolescentes com idades entre 0 e 18 anos ainda não foram estabelecidas. Não estão disponíveis dados nesta população.

REAÇÕES ADVERSAS

No total, 3.464 pacientes foram tratados com OLUMIANT em estudos clínicos em artrite reumatoide representando 4.214 pacientes-anos de exposição. Destes, 2.166 pacientes com artrite reumatoide foram expostos a OLUMIANT durante ao menos um ano. Seis estudos controlados por placebo foram integrados (997 pacientes tratados com 4 mg uma vez ao dia e 1.070 pacientes tratados com placebo) para avaliar a segurança de OLUMIANT em comparação ao placebo por até 16 semanas após o início do tratamento.

Tabela 5 – Dados dos Estudos Clínicos

Sistemas do corpo / Termos de reações adversas do medicamento	Muito comum > 10%	Comum > 1% e < 10%	Incomum (Infrequente) > 0,1% e < 1%
Distúrbios gastrointestinais			
Náusea		x	
Infecções e Infestações			
Infecções do trato respiratório superior ^a	x		
Gastroenterite		x	
Infecções do trato urinário		x	
Herpes simplex ^b		x	
Herpes zoster		x	
Distúrbios vasculares			
Trombose venosa profunda			x
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais			
Embolia pulmonar			x
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo			
Erupção cutânea (<i>rash</i>) ^c		x	
Acne			x
Edema facial			x
Urticária			x
Parâmetros laboratoriais^d			
Química clínica			
Creatinina fosfoquinase > 5 x LSN			x
Ganho de peso			x
Colesterol LDL ≥ 130 mg/dL (≥ 3,36 mmol/L)	x		
Triglicérides ≥ 500 mg/dL (≥ 5,65 mmol/L)			x
ALT ≥ 3 x LSN		x	
AST ≥ 3 x LSN			x
Hematologia			
Neutropenia < 1.000 células/mm ³			x
Trombocitose > 600.000 células/mm ³		x	

^a Inclui sinusite aguda, epiglote, laringite, nasofaringite, dor orofaríngea, faringite, faringotonsilite, rinite, sinusite, amigdalite, traqueíte, infecção do trato respiratório superior.

^b Inclui eczema herpético, herpes simplex, herpes simplex ocular, herpes oral.

^c Inclui erupção cutânea (*rash*), dermatite, dermatite de contato, eczema, dermatite alérgica, exantema maculopapular, erupção cutânea pruriginosa, erupção cutânea pustular, erupção medicamentosa, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea macular.

^d Conforme avaliado pelos valores medidos dentro da base de dados dos estudos clínicos. As frequências são baseadas nas diferenças entre o pré-tratamento e pós-tratamento (com número de risco como denominador), com exceção do ALT e AST para cada frequência, que são baseadas nas elevações observadas durante o tratamento.

Náusea

Em pacientes não previamente tratados, a frequência de náuseas, ao longo de 52 semanas, foi maior na terapia combinada de metotrexato com OLUMIANT (9,3%) do que na monoterapia com metotrexato (6,2%) ou na monoterapia com OLUMIANT (4,4%). As náuseas foram mais frequentes durante as duas primeiras semanas de tratamento.

Infecções

Em estudos controlados, por um período de até 16 semanas, a taxa de incidência de todas as infecções (taxa de pacientes com ≥ 1 acontecimento por 100 pacientes-ano de exposição) foi de 101 com OLUMIANT em comparação com 83 no grupo do placebo. Na sua maioria, as infecções foram de gravidade leve a moderada. Em estudos que incluíram ambas as doses, foram notificadas infecções em 31,9%, 28,8% e 24,1% dos pacientes tratados por até 16 semanas nos grupos de 4 mg, 2 mg e placebo, respectivamente. As taxas de notificação de reações adversas relacionadas com infecção com OLUMIANT em comparação com placebo foram: infecções do trato respiratório superior (14,7% *versus* 11,7%), infecções do trato urinário (3,4% *versus* 2,7%), gastroenterite (1,6% *versus* 0,8%), herpes simplex (1,8% *versus* 0,7%) e herpes zoster (1,4% *versus* 0,4%). Em pacientes sem tratamento prévio, tratados por até 52 semanas, a frequência de infecções do trato respiratório superior foi maior com a terapêutica combinada com metotrexato e OLUMIANT (26,0%) em comparação com a monoterapia com metotrexato (22,9%) ou monoterapia com OLUMIANT (22,0%). A taxa de infecções graves com OLUMIANT (1,1%) foi semelhante à do placebo (1,2%). As infecções graves mais frequentes com OLUMIANT foram herpes zoster e celulite. A taxa de infecções graves manteve-se estável durante a exposição a longo prazo. A taxa de incidência global de infecções graves em todo o programa de ensaios clínicos foi de 3,2 por 100 pacientes-ano.

Elevação das transaminases hepáticas

Em estudos controlados, por um período de até 16 semanas, observaram-se elevações da alanina aminotransferase (ALT) e da aspartato aminotransferase (AST) ≥ 3 x limite superior do normal (LSN) em 1,4% e 0,8%, respectivamente, dos pacientes tratados com OLUMIANT, em comparação com 1,0% e 0,8%, respectivamente, dos pacientes tratados com placebo. As elevações das transaminases hepáticas foram, na maioria dos casos, assintomáticas e transitórias.

Em pacientes não previamente tratados, a associação de OLUMIANT com medicamentos potencialmente hepatotóxicos como, por exemplo, o metotrexato, resultou numa frequência aumentada destas elevações. Com o tratamento de até 52 semanas, a frequência de elevações da ALT e AST ≥ 3 x LSN foi maior com a terapêutica combinada com metotrexato e OLUMIANT (7,5% e 3,8%) do que com a monoterapia com metotrexato (2,9% e 0,5%) ou a monoterapia com OLUMIANT (1,9% e 1,3%).

O padrão e incidência das elevações da ALT/AST mantiveram-se estáveis ao longo do tempo, incluindo o estudo de extensão a longo prazo.

Elevação de lipídeos

O tratamento com baricitinibe foi associado com o aumento dos parâmetros de lipídeos, incluindo colesterol total, triglicérides, colesterol LDL e colesterol HDL. Não se verificou qualquer alteração na razão LDL/HDL. As elevações foram observadas na semana 12 e se mantiveram estáveis depois disso, com um valor superior ao da linha de base, incluindo o estudo de extensão a longo prazo. Em estudos controlados por um período de até 16 semanas, foram observadas as seguintes taxas para OLUMIANT *versus* placebo:

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

Em estudos que incluíram ambas as doses, observou-se um aumento relacionado com a dose, do colesterol total $\geq 5,17$ mmol/L em 48,8%, 34,7% e 17,8% dos pacientes em até 16 semanas nos grupos de 4 mg, 2 mg e placebo, respectivamente.

As elevações do colesterol LDL diminuíram para níveis pré-tratamento em resposta à terapia com estatinas.

Creatinina fosfoquinase (CPK)

Em estudos controlados, por um período de até 16 semanas, observaram-se aumentos dos valores da CPK. Ocorreram aumentos significativos ($> 5 \times \text{LSN}$) em 0,8% dos pacientes tratados com OLUMIANT e 0,3% dos pacientes tratados com placebo. Observou-se uma relação com a dose nas elevações da CPK $\geq 5 \times \text{LSN}$ em 1,5%, 0,8% e 0,6% dos pacientes em até 16 semanas nos grupos de 4 mg, 2 mg e placebo, respectivamente. Na maioria dos casos, estas elevações foram transitórias e não obrigaram à descontinuação do tratamento. Nos ensaios clínicos, não existiram casos confirmados de rabdomiólise. As elevações da CPK foram observadas na semana 4 e, posteriormente, mantiveram-se estáveis a um nível superior à linha de base, incluindo o estudo de extensão a longo prazo.

Neutropenia

Em estudos controlados, por um período de até 16 semanas, observou-se um decréscimo da contagem de neutrófilos para valores inferiores a $1.000 \text{ células/mm}^3$ em 0,3% dos pacientes tratados com OLUMIANT em comparação com 0% dos pacientes tratados com placebo. Não houve uma relação clara entre a diminuição da contagem de neutrófilos e a ocorrência de infecções graves. No entanto, em estudos clínicos, o tratamento foi interrompido em resposta a $\text{CAN} < 1.000 \text{ células/mm}^3$. O padrão e a incidência dos decréscimos das contagens de neutrófilos mantiveram-se estáveis ao longo do tempo, com um valor inferior ao da linha de base, incluindo no estudo de extensão a longo prazo.

Trombocitose

Em estudos controlados, por um período de até 16 semanas, observaram-se elevações das contagens das plaquetas para valores superiores a $600 \times 10^9 \text{ células/L}$ em 2,0% dos pacientes tratados com OLUMIANT 4 mg e em 1,1% dos pacientes tratados com placebo. Não se observou qualquer associação entre a elevação da contagem das plaquetas e a ocorrência de eventos adversos de natureza trombótica. O padrão e a incidência das elevações das contagens de plaquetas mantiveram-se estáveis ao longo do tempo, com um valor superior ao da linha de base, incluindo no estudo de extensão a longo prazo.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações de Eventos Adversos – VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

SUPERDOSE

Doses únicas acima de 40 mg e múltiplas doses acima de 20 mg diariamente por 10 dias, foram administradas nos estudos clínicos sem toxicidade limitante de dose. Os dados de farmacocinética de dose única de 40 mg em voluntários sadios indicaram que se espera que mais de 90% da dose administrada seja eliminada dentro de 24 horas. No caso de superdose, é recomendado que o paciente seja monitorado para sinais e sintomas de reações adversas. Os pacientes que desenvolverem reações adversas devem receber tratamento apropriado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Registro MS – 1.1260.0198

Farm. Resp.: Márcia A. Preda – CRF-SP nº 19189

Fabricado por:

LILLY DEL CARIBE, INC. – Carolina – Porto Rico

Embalado por:

LILLY S.A. – Alcobendas – Espanha

Importado por:

ELI LILLY DO BRASIL LTDA.

Av. Morumbi, 8264 – São Paulo, SP – Brasil

CNPJ 43.940.618/0001-44

Venda sob prescrição médica.

Lilly SAC 0800 701 0444
sac_brasil@lilly.com
www.lilly.com.br



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 18/10/2019.